

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 726**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/US2015/056701**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15787846 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3209647**

54 Título: **Formas cristalinas de 5-cloro-N4-[2-(dimetilfosforilo)fenilo]-N2-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo]pirimidina-2,4-diamina**

30 Prioridad:

21.10.2014 US 201462066849 P

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

24.03.2021

73 Titular/es:

**ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
26 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**ROZAMUS, LEONARD, W. y
SHARMA, PRADEEP**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 813 726 T3

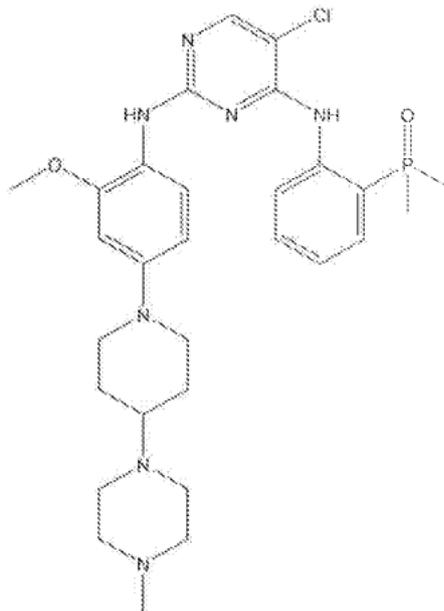
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de 5-cloro-N4-[2-(dimetilfosforilo)fenilo]-N2-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo]pirimidina-2,4-diamina

[0001] Esta solicitud está dirigida a nuevas formas cristalinas de 5-cloro-N4-[2-(dimetilfosforilo)fenilo]-N2-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo]pirimidina-2,4-diamina (también denominada "AP26113" y "brigatinib"), composiciones que comprenden dichas formas cristalinas y métodos para su preparación y uso.

[0002] El brigatinib tiene la fórmula química $C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$ que corresponde a un peso de fórmula de 584,09 g/mol. Su estructura química se muestra a continuación:



[0003] Brigatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de múltiples dianas útil para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. (NSCLC) y otras enfermedades. Es un potente inhibidor de ALK (quinasa de linfoma anaplásico) y está en desarrollo clínico para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC impulsado por ALK. Crizotinib (XALKORI®) es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del NSCLC ALK positivo. "A pesar de las respuestas iniciales al crizotinib, la mayoría de los pacientes tienen una recaída dentro de los 12 meses debido al desarrollo de resistencia". Shaw y col., New Eng. J. Med. 370: 1189-97 2014. Por lo tanto, una población creciente de pacientes con cáncer necesita terapias nuevas y efectivas para los cánceres ALK positivos.

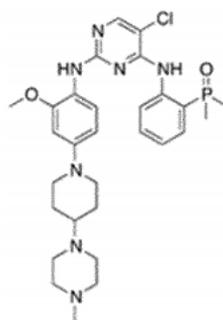
[0004] El brigatinib también es potencialmente útil para tratar otras enfermedades o afecciones en las que están implicadas ALK u otras quinasas de proteína inhibidas por brigatinib. Dichas quinasas y sus trastornos o afecciones asociados se describen en el documento WO 2009/143389.

[0005] El conocimiento de las posibles formas polimórficas de los ingredientes farmacéuticos activos (API) como brigatinib puede ser útil en el desarrollo de fármacos, al igual que el conocimiento de las características de esos polimorfos. No conocer la forma polimórfica específica presente o deseada en el API puede resultar en una fabricación inconsistente del API, por lo que los resultados con el fármaco pueden variar potencialmente entre varios lotes del API. Además, el conocimiento de las formas polimórficas de una API informa y permite la determinación sistemática de la estabilidad a largo plazo de la API. Una vez que se selecciona una forma polimórfica específica para el desarrollo farmacéutico, puede ser útil un método para preparar de forma reproducible esa forma polimórfica. También es útil que exista un proceso para fabricar API como brigatinib en o por encima de un nivel específico de pureza química y/o polimórfica.

[0006] La estructura química de brigatinib fue revelada por primera vez en el documento WO 2009/143389, que también es propiedad por el Solicitante (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.) Ejemplo 122 of WO 2009/143389 describe la síntesis de brigatinib y declara que el producto se obtuvo como un sólido blanquecino pero no proporciona una caracterización adicional, como pureza química o forma sólida. El ejemplo 122 no indica en qué grado, si lo hubo, su producto era cristalino.

B. Solomon y col. (2013) se relaciona con la terapia dirigida para el cáncer de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico.

La invención proporciona una forma cristalina de brigatinib:



que es la Forma A cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos seleccionados de 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9, y 27,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma B cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos elegidos entre 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 y 29,5 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos elegidos entre 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 y 23,2 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 y 23,2 °2θ, con una variación de ± 0,3 °2θ. La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma C cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos elegidos entre 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 y 27,4 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos elegidos entre 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma D cristalina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene al menos dos picos elegidos entre 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 y 23,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 y 23,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos a 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, y 23,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma E cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos dos picos expresados en grados dos theta seleccionados entre 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8 y 29,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos expresados en grados dos theta elegidos entre 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados en grados dos theta elegidos entre 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma F cristalina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma G cristalina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib que es la Forma H cristalina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de brigatinib de la invención y al menos un componente elegido del grupo que consiste en vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona una forma cristalina de brigatinib de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la administración al sujeto de al menos una forma cristalina de brigatinib.

[0007] En este documento se proporcionan ciertas formas cristalinas y otras polimórficas de brigatinib, algunos de los

cuales son adecuados para el desarrollo de la formulación farmacéutica.

[0008] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a brigatinib cristalino como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a brigatinib cristalino sustancialmente puro, como se define en las reivindicaciones.

[0009] En una realización, la presente descripción se refiere a polimorfos de brigatinib, como se define por las reivindicaciones. Los polimorfos de brigatinib se designan en este documento como Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma J, y Forma K.

[0010] En otra realización, la presente descripción es dirigida a formas cristalinas sustancialmente puras de brigatinib, como se define en las reivindicaciones. Las formas cristalinas sustancialmente puras de brigatinib se designan en este documento como Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma J, y Forma K.

[0011] En otra realización, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en una forma cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, y al menos un componente adicional elegido entre vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a composiciones farmacéuticas que consisten en al menos un polimorfo de brigatinib como se define en las reivindicaciones, y al menos un componente adicional elegido entre vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0012] En otra realización, la presente descripción se refiere a un polimorfo de brigatinib como se definen en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento de un trastorno y/o afección en un sujeto que responde a la inhibición de una quinasa de proteína mediante la administración al sujeto del polimorfo de brigatinib. En determinadas realizaciones, al menos uno de los trastornos y/o afecciones es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

[0013] En otra realización, la presente descripción se refiere a una forma cristalina sustancialmente pura de brigatinib como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento de un trastorno y/o afección en un sujeto que responde a la inhibición de una quinasa de proteína administrando al sujeto la forma cristalina sustancialmente pura de brigatinib. En determinadas realizaciones, al menos uno de los trastornos y/o afecciones es NSCLC cuando la quinasa de proteína es ALK o una forma mutante de la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos modos de realización de la presente descripción. La divulgación puede entenderse por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones aquí descritas.

FIG. 1 es un esquema sintético para brigatinib.

FIG. 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma A. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 3 es un gráfico de sorción-desorción del experimento de sorción dinámica de vapor (DVS) de una muestra de brigatinib Forma A. El cambio de masa (%) se muestra en el eje vertical y la HR diana (%) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 4 es una exploración por calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenida a partir de una muestra de la Forma A de brigatinib. El flujo de calor (mW) se muestra en el eje vertical y la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 5A es un termograma de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) para una muestra de brigatinib Forma A.

FIG. 5B es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) para una muestra de brigatinib Forma A.

La FIG. 6 es un espectro de ^1H -RMN obtenido para una muestra de brigatinib disuelto en CD_3OD . La intensidad normalizada se muestra en el eje vertical y el desplazamiento químico (ppm) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 7 es un espectro de ^{13}C -RMN obtenido para una muestra de brigatinib disuelto en CDCl_3 . La intensidad normalizada se muestra en el eje vertical y el desplazamiento químico (ppm) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 8 es un patrón de fragmentación espectral de masas de una muestra de brigatinib Forma A. La abundancia relativa se muestra en el eje vertical y el peso atómico (m/z) se muestra en el eje horizontal.

5 FIGS. 9A-9E representan el patrón de fragmentación de iones de una muestra de brigatinib Forma A usando activación por colisión, medida usando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo por electropulverización. La abundancia relativa se muestra en el eje vertical y el peso atómico (m/z) se muestra en el eje horizontal.

10 FIG. 10 es una estructura cristalina de brigatinib Forma A, determinada por difracción de rayos X monocristalino.

15 FIG. 11 es un barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenido a partir de una muestra de brigatinib Forma B. El flujo de calor (mW) se muestra en el eje vertical y la temperatura (°C) se muestra en el eje horizontal.

20 FIG. 12 es una exploración por calorimetría de barrido diferencial cíclico (DSC) de una muestra de brigatinib Forma B; calentar a 190°C a 10°C/min y enfriar a 25°C a la misma velocidad. El flujo de calor (mW) se muestra en el eje vertical y la temperatura (°C) se muestra en el eje horizontal.

25 FIG. 13A es una exploración por calorimetría de barrido diferencial cíclico (DSC) de una muestra de brigatinib Forma B; calentamiento a 190°C a 10°C/min, enfriamiento a 25°C a la misma velocidad, seguido de un segundo calentamiento a 300°C a la misma velocidad. El flujo de calor (mW) se traza en el eje vertical y la temperatura (°C) se traza en el eje horizontal.

30 FIG. 13B es una exploración por calorimetría de barrido diferencial cíclico (DSC) de una muestra de brigatinib Forma B; calentamiento a 190°C a 10°C/min, enfriamiento a 25°C a la misma velocidad, seguido de un segundo calentamiento a 300°C a la misma velocidad. El flujo de calor (mW) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

35 FIG. 13C es un termograma de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) para una muestra de brigatinib Forma B.

La FIG. 13D es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) para una muestra de brigatinib Forma B.

40 La FIG. 14 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma B. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta (°2θ)) se muestra en el eje horizontal.

45 FIG. 15 es un barrido de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenido a partir de una muestra de brigatinib Forma C. El flujo de calor (mW) se muestra en el eje vertical y la temperatura (°C) se muestra en el eje horizontal.

50 FIG. 16A es un termograma de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) de una muestra de brigatinib Forma C. Se observó una pérdida de masa de agua del 4,25% hasta aproximadamente 75°C, correspondiente a 1,44 moléculas de agua.

55 FIG. 16B es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) de una muestra de brigatinib Forma C. Se observó una pérdida de masa de agua del 4,25% hasta aproximadamente 75°C, correspondiente a 1,44 moléculas de agua.

60 FIG. 17A es un termograma de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) de una muestra de brigatinib Forma C. Se observó una pérdida de masa de agua del 6,14% hasta aproximadamente 75°C, correspondiente a 2,12 moléculas de agua.

65 FIG. 17B es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) de una muestra de brigatinib Forma C. Se observó una pérdida de masa de agua del 6,14% hasta aproximadamente 75°C, correspondiente a 2,12 moléculas de agua.

FIG. 18 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma C. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta (°2θ)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 19 es un patrón de Difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma D. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta (°2θ))

se muestra en el eje horizontal.

FIG. 19A es un termograma de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) para una muestra de brigatinib Forma D.

FIG. 19B es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) para una muestra de brigatinib Forma D.

FIG. 20A es un análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) de una muestra de brigatinib Forma E.

FIG. 20B es un termograma de espectrometría de masas termogravimétrica (TGMS) de una muestra de brigatinib Forma E.

FIG. 21 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma E. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 22 es un análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simple (TGA/SDTA) de una muestra de brigatinib Forma F.

FIG. 23 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma F. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 24 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma G. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 25 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de brigatinib Forma H. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 26 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de la mezcla de una muestra de brigatinib Forma A y Forma J. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 27A es un patrón de superposición de difracción de polvo de rayos X (XRPD) obtenido de una muestra de una mezcla de brigatinib Forma A y Forma K, una muestra de una mezcla de brigatinib Forma A y Forma L, y una muestra de brigatinib Forma A. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 27B es una expansión de la FIG. 27A.

FIG. 28 contiene patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) superpuestos de brigatinib Forma A que se ha sometido a experimentos de trituración para varias longitudes. La intensidad relativa (en recuentos) se muestra en el eje vertical y el ángulo (en grados dos theta ($^{\circ}2\theta$)) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 29 representa los datos de solubilidad para brigatinib Forma A y Forma B a 25°C y 37°C, a diferentes valores de pH.

FIG. 30A es un gráfico de expansión de la FIG. 30B, que muestra las concentraciones de brigatinib Formas A y B frente al tiempo obtenido de los experimentos de velocidad de disolución intrínseca (IDR), donde la concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) en el eje horizontal.

FIG. 30B es un gráfico de las concentraciones de brigatinib Formas A y B frente al tiempo obtenido de los experimentos de tasa de disolución intrínseca (IDR), donde la concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) en el eje horizontal.

FIG. 31 es un gráfico de la concentración de brigatinib Formas A y B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C y 37°C en tampón HCl pH 1,0. La concentración (mg/mL) se muestra en el eje vertical y el tiempo (min) se muestra en el eje horizontal.

FIG. 32A es un gráfico de expansión de la FIG. 32B, que muestra el gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C y 37°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

5 FIG. 32B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C y 37°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

FIG. 33A es un gráfico de expansión de la FIG. 33B, que muestra la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C y 37°C en SGF. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

10 FIG. 33B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C y 37°C en SGF. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

15 FIG. 34 es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

FIG. 35 es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 37°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

20 FIG. 36 es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos de IDR a 25°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

FIG. 37 es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos de IDR a 37°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

25 FIG. 38A es un gráfico de expansión de la FIG. 38B, que muestra la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en agua a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) en el eje horizontal.

30 FIG. 38B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en agua a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) se representa en el eje horizontal.

35 FIG. 39A es un gráfico de expansión de la FIG. 39B, que muestra la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en tampón de pH 6,5 a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) se representa en el eje horizontal.

40 FIG. 39B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en tampón de pH 6,5 a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) trazada en el eje horizontal.

45 FIG. 40A es un gráfico de expansión de la FIG. 40B, que muestra la concentración de brigatinib Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en tampón de pH 6,5 a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) se representa en el eje horizontal.

FIG. 40B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR en tampón de pH 6,5 a 25°C y 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) es trazada en el eje horizontal.

50 FIG. 41A es un gráfico de expansión de la FIG. 41B, que muestra la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) trazada en el eje horizontal.

55 FIG. 41B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 25°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

60 FIG. 42A es un gráfico de expansión de la FIG. 42B, que muestra la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 37°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

FIG. 42B es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido de los experimentos IDR a 37°C en tampón de pH 6,5. La concentración (mg/ml) se traza en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

65 FIG. 43A es un gráfico de la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido del

experimento de velocidad de disolución (IDR) en agua a 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) se traza en el eje horizontal.

FIG. 43B es un gráfico de expansión de la FIG. 43A, que muestra la concentración de brigatinib Forma A y Forma B frente al tiempo obtenido del experimento de velocidad de disolución (IDR) en agua a 37°C. La concentración (mg/ml) se representa en el eje vertical y el tiempo (min) en el eje horizontal.

FIG. 44 es un gráfico DVS de la Forma B, en el que la ganancia total de masa al 95% de HR correspondía a 2,26 moléculas de agua.

FIG. 45 es un gráfico DVS de la Forma B, en el que la ganancia total de masa al 85% de HR correspondía a 5,6 moléculas de agua.

FIG. 46 es un gráfico DVS de la Forma B, en el que la ganancia total de masa al 95% de HR correspondía a 5,15 moléculas de agua.

FIG. 47 es un gráfico DVS de la Forma B, en el que la ganancia total de masa al 95% de HR correspondía a 7,2 moléculas de agua.

FIG. 48 es una superposición de patrones XRPD de las Formas A, B, C y D,

FIG. 49 es una superposición de los patrones XRPD de las Formas A, B, C, D, E, F, G, H y A mezcladas con J.

FIG. 50 es un esquema de interconversión para las Formas A, B, C y D basado en experimentos. El cuadro punteado muestra que, a 30°C, el aumento de la humedad conduce a la hidratación de la Forma B a la Forma C y finalmente a la Forma D. Los cambios son reversibles al disminuir la humedad. El recuadro de línea continua muestra que, a humedad ambiente, el aumento de la temperatura conduce a la deshidratación de la Forma C y la Forma D a la Forma B (a aproximadamente 40°C) y a la Forma A mediante una transición sólido-sólido a aproximadamente 150°C. Estas conversiones no son reversibles: la forma A permanece estable al disminuir la temperatura.

[0015] En la presente se describen varias formas cristalinas de brigatinib. Como se usa aquí, los términos "forma cristalina", "forma polimórfica" y "polimorfo" se usan indistintamente y se refieren a una forma sólida de brigatinib que es distinta de la forma amorfa de brigatinib y de otras formas sólidas de brigatinib, como lo demuestran determinadas propiedades como, por ejemplo, estabilidad cinética y/o termodinámica, determinados parámetros físicos, estructura cristalina de rayos X, DSC y/o procesos de preparación. Las formas polimórficas de un compuesto pueden tener diferentes propiedades químicas y/o físicas, que incluyen, por ejemplo, estabilidades, solubilidades, velocidades de disolución, propiedades ópticas, puntos de fusión, reactividades químicas, propiedades mecánicas, presiones de vapor y/o densidades. Estas propiedades pueden afectar, por ejemplo, la capacidad para procesar y/o fabricar la sustancia farmacéutica y el producto farmacéutico, la estabilidad, disolución y/o biodisponibilidad. Por tanto, el polimorfismo puede afectar al menos una propiedad de un fármaco, incluida la calidad, seguridad y/o eficacia.

[0016] Mientras que el polimorfismo se refiere clásicamente a la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una forma cristalina (que tiene una estructura química idéntica), el término "pseudopolimorfismo" se aplica típicamente a formas cristalinas de solvatos e hidratos. Sin embargo, para los propósitos de esta descripción, tanto los polimorfos verdaderos como los pseudopolimorfos (es decir, formas de hidratos y solvatos) están incluidos en el alcance del término "formas cristalinas" y "formas polimórficas". Además, "amorfo" se refiere a un estado sólido no cristalino.

[0017] Debe ser que no puede haber variación en el ángulo de picos (valores de XRPD máxima) en difractogramas de XRPD. Los expertos en la técnica saben que puede observarse una variación en la posición del pico 2θ , tal como, por ejemplo, una varianza de $\pm 0,2^\circ 2\theta$ o una varianza de $\pm 0,3^\circ 2\theta$. Además, los expertos en la técnica reconocerán que las intensidades relativas (expresadas en recuentos) de los picos pueden variar entre muestras, por ejemplo, debido a la orientación preferida. Véase, por ejemplo, Difracción de Rayos X de la Farmacopea de EE.UU. <941>. En consecuencia, las formas cristalinas descritas en este documento tienen patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en ciertas figuras, por ejemplo, las Formas A - H respectivamente tienen patrones de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figuras 2, 14, 18, 19 y 21-25. Por supuesto, los expertos en la técnica reconocerán que cualquier componente adicional en una muestra de XRPD puede contribuir a picos al patrón de XRPD observado para la muestra cuyos picos pueden enmascarar o superponer (ya sea parcial o completamente) picos atribuibles a la(s) forma(s) cristalina(s) de brigatinib en la muestra de XRPD.

[0018] Como se usa en este documento, los términos "aislado" y "sustancialmente puro" significan que más de 50%, tal como más de 60%, tal como más de 70%, tal como más de 80%, tal como más de 85 %, tal como más de 90%, tal como más de 95%, tal como más de 99%, tal como más de 99,5%, tal como más de 99,8%, o tal como más de 99,9% del brigatinib presente en un la muestra es de una forma monocristalina (como se puede determinar mediante un

método de acuerdo con la técnica). Por ejemplo, algunas realizaciones de la invención es brigatinib cristalino Forma A sustancialmente puro. En algunas realizaciones, la forma cristalina sustancialmente pura de brigatinib contiene menos del 5%, como menos del 1%, como menos del 0,5%, como menos del 0,2%, o menos del 0,1% de cualquier otra forma sólida de brigatinib (como puede determinarse mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como análisis XPRD, por ejemplo).

[0019] Como se usa en este documento, cuando se usa con referencia a la pureza química de un compuesto tal como brigatinib, "puro" significa que más de 90%, tal como más de 95%, tal como más de 99%, tal como más de 99,5%, tal como más de 99,8%, o tal como más de 99,9% de la suma de todas las sustancias químicas presentes en el material seleccionado, por ejemplo, en una muestra de API, es la molécula de brigatinib (como se puede determinar mediante un método de acuerdo con la técnica).

[0020] Las siguientes abreviaturas para los disolventes pueden usarse en el presente documento:

• DCM	Diclorometano
• DMA	N,N-dimetilacetamida
• DMF	N,N-dimetilformamida
• DMSO	Dimetilsulfóxido
• EtOAc	Acetato de etilo
• EtOH	Etanol
• IPA	Alcohol isopropílico
• LiHDMS	litio bis(trimetilsililo)amida
• MeCN	Acetonitrilo
• MeOH	Metanol
• NMP	N-metilpirrolidina
• TFE	2,2,2-trifluoroetanol
• THF	Tetrahidrofurano
• 2-metiloTHF	2-Metiltetrahidrofurano

[0021] Otras abreviaturas (orden alfabético) que pueden usarse en este documento incluyen:

• Am	Amorfo
• API	Ingrediente farmacéutico activo
• AS	Antidisolvente
• DSC	Calorimetría diferencial de barrido
• DVS	Absorción dinámica de vapor
• HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
• IDR	Tasa de disolución intrínseca
• MS	Espectroscopia de masas
• NSCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
• psi	libras por pulgada cuadrada
• QSA	Evaluación cuantitativa de solubilidad
• HR	Humedad relativa
• S	Disolvente
• SDTA	Análisis térmico diferencial simple
• SGF	Fluido gástrico simulado
• SM	Material de partida
• TGA	Análisis termogravimétrico
• TGMS	Análisis termogravimétrico junto con espectroscopia de masas
• VH-XRPD	Difracción de polvo de rayos X de humedad variable
• VT-XRPD	Difracción de polvo de rayos X a temperatura estable
• Xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
t XRPD	Difracción de polvo de rayos X

[0022] Un "sujeto" al que/a quien se contempla la administración incluye un ser humano (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un bebé, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, de mediana edad o adulto mayor)), otro primate (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), un mamífero, que incluye ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluidos pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos.

[0023] Los patrones de XRPD descritos en este documento se obtuvieron usando la configuración de XRPD de alto rendimiento de Crystallics T2. Las placas se montaron en un difractómetro Bruker GADDS equipado con un detector de área Hi-Star. La plataforma XRPD se calibró utilizando Silver Behenate para los espacios d largos y Corindón para los espacios d cortos.

[0024] La recogida de datos se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando radiación monocromática CuK α en la

región 2θ entre 1,5° y 41,5°. El patrón de difracción de cada pozo se recogió en dos rangos de 2θ (1,5 ° ≤ 2θ ≤ 21,5 ° para el primer cuadro y 19,5 ° ≤ 2θ ≤ 41,5 ° para el segundo) con un tiempo de exposición de 90 segundos para cada cuadro. No se aplicó ninguna sustracción de fondo o suavizado de curvas a los patrones XRPD en las Figuras.

5 **[0025]** El material portador utilizado durante el análisis XRPD era transparente a los rayos X.

10 **[0026]** Los patrones de difracción de polvo de rayos X de alta resolución descritos en este documento se recogieron en un sistema D8 Advance en la geometría Bragg-Brentano equipado con detector de estado sólido LynxEye. La radiación utilizada para recopilar los datos fue CuKα1 (λ = 1,54056 Å) monocromatizado por cristal de germanio. Los patrones se recolectaron en el rango de 4 - 41,5°2θ, con un paso en el rango de 0,016°2θ sin procesamiento adicional. Todos los patrones se tomaron a temperatura ambiente, aproximadamente 295 K. El material se colocó en un capilar de vidrio de boro de 0,3 mm de diámetro. Para los experimentos de humedad y temperatura variables descritos en este documento, se utilizó una cámara ANSYCO HT. El material se colocó en un portamuestras fijo que se montó dentro de la cámara. La humedad se aplicó localmente y varió del 10% al 80% (punto de rocío). La tasa de variación de temperatura fue de 10°C/min.

15 **[0027]** El paso utilizado durante los experimentos fueron 0,016, 0,017 o 0,064°2θ/seg.

20 **[0028]** Las propiedades de fusión descritas en el presente documento se obtuvieron a partir de termogramas DSC, registrados con un instrumento de flujo térmico DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). El DSC822e se calibró para temperatura y entalpía con una pequeña pieza de indio (pf = 156,6°C; □Hf = 28,45 Jg⁻¹). Las muestras se sellaron en bandejas de aluminio estándar de 40 µL, se perforaron y se calentaron en el DSC de 25°C a 300°C, a una velocidad de calentamiento de 10°C min⁻¹. El gas N₂ seco, a una velocidad de flujo de 50 ml min⁻¹ se usa para purgar el equipo DSC durante la medición.

25 **[0029]** Pérdida de masa debido a la pérdida de disolvente o agua a partir de las diversas muestras de cristal desvelado en este documento se determinó por TGA/SDTA. El seguimiento del peso de la muestra, durante el calentamiento en un instrumento TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), dio como resultado una curva de peso frente a temperatura. El TGA/SDTA851e se calibró para temperatura con indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100 µl y se sellaron. Los sellos se perforaron con alfileres y los crisoles se calentaron en el TGA de 25 a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C min⁻¹. Se usó gas N₂ seco para purgar.

30 **[0030]** Los gases desprendidos de las muestras de TGA se analizaron por un espectrómetro de masa cuadrupolo Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Alemania), que analiza masas en el rango de 0-200 amu.

35 **[0031]** Las imágenes digitales descritas en el presente documento se recogieron automáticamente para todos los pocillos de cada placa de pocillos, empleando una cámara CCD Philips PCVC 840K controlada por el software Avantium Photoslider.

40 **[0032]** El análisis de HPLC descrito en este documento se realizó utilizando un sistema de HPLC Agilent 1200SL equipado con detectores de UV y MS siguiendo las condiciones que se presentan a continuación:

Equipo HPLC:	LC-MS
Fabricante:	Agilent
HPLC:	Agilent 1200
Detector UV:	Agilent DAD
Detector MS:	Agilent 1100 API-ES MSD tipo VL
Columna:	Waters Sunfire C18 (100 x 4,6 mm; 3,5 µm).
Temp. columna:	30°C
Fase móvil:	Modo gradiente
Fase móvil A:	1000/1; H ₂ O/TFA (v/v)
Fase móvil B:	1000/5/1; ACN/MeOH/TFA (v/v)
Flujo:	1,0 ml/min
	Tiempo [min]: % A: % B:
	0 98 2
	5 98 2
Programa de gradiente:	9 86 14
	22 73 27
	30 50 50
	30,10 98 2
Post-tiempo	7

	Detector UV:	DAD
5	Rango:	200 - 400 nm
	Longitud de onda:	244 nm
	Ancho de ranura:	4 nm
	Tiempo:	0-30 min
	Detector MS:	MSD
10	Escaneo:	positivo
	Rango de masa:	70 - 1000 amu
	Fragmentador:	70
	Tiempo:	0-30 min
	Muestreador automático:	
15	Temperatura:	No controlado
	Modo de inyección:	Lazo
	Volumen de inyección:	5 µL
	Lavado con aguja:	2/3; ACN/H ₂ O (v/v)
20	Disolvente de dilución:	0,1% TFA agua/CAN

[0033] La integridad del compuesto descrita en este documento se expresa como "% de área de pico" para cada pico (que no sea el pico debido a la inyección), que se calcula dividiendo el área de cada pico en el cromatograma ("área de pico") por el área de pico total ("área total") y multiplicando por 100%, como sigue:

$$\text{pico -- area\%} = \frac{\text{pico -- area}}{\text{total -- area}} * 100\%$$

[0034] El porcentaje de área del pico del compuesto de interés se puede emplear como una indicación de la pureza del componente en la muestra.

[0035] La espectrometría de masas descrita en este documento se realizó usando un Finnigan ion-trap Mass Spectrometer Model LTQ XL. Las muestras se infundieron a través de una bomba de jeringa en una sonda de ionización por electropulverización (ESI) a presión atmosférica. La fragmentación de los iones se logró mediante la activación por colisión, y los datos espectrales de masas se recopilaron en los modos de exploración completa (MS1) y MS multinivel (MS2 y MS3). Las estructuras de los iones del producto se dedujeron utilizando reglas de fragmentación establecidas y mediante el uso del software Mass Frontier (High Chem Ltd., República Eslovaca, versión 5.1.0.3).

I. FORMAS POLIMÓRFICAS DE BRIGATINIB

[0036] A través de análisis descritos en este documento, se identificaron diez formas polimórficas de brigatinib. Las diez nuevas formas polimórficas se denominan en el presente documento Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma J y Forma K. En general, las formas cristalinas de brigatinib tienen propiedades físicas (tales como alta estabilidad) que son ventajosas para la preparación comercial de formas de dosificación sólidas en comparación con brigatinib amorfo. La distinción entre brigatinib cristalino y brigatinib amorfo se puede ver fácilmente con el mismo tipo de datos físico-químicos (por ejemplo, DSC, XRPD, análisis térmico) que se usa para distinguir las formas cristalinas individuales de brigatinib descritas en este documento.

Forma A:

[0037] La Forma A fue la forma cristalina predominante identificada en los experimentos descritos en este documento. La Forma A puede obtenerse del paso sintético final en la síntesis de brigatinib que se muestra en la Figura 1, por ejemplo, elevando la temperatura de cristalización a 60°C y agregando una solución de NaOH a una velocidad lenta. La Forma A es anhidra y no higroscópica. La Forma A no se convirtió en otras formas por medio de una transición sólido-sólido mediada por disolvente o exposición a temperatura elevada, humedad elevada, presión mecánica o molienda como se describe en este documento.

[0038] Las estructuras químicas y de cristal de la Forma A se han establecido de forma inequívoca por una combinación de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS) y difracción de polvo de rayos X (XRPD), cristalografía monocristalina de rayos X con datos de confirmación de análisis elemental (EA) y espectroscopia infrarroja transformada de Fourier (FTIR).

[0039] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina A de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma A cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma A cristalina de brigatinib es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la forma cristalina A es anhidra.

[0040] Las muestras de Forma A se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina A que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

[0041] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina A tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, o al menos diecisiete picos expresados en grados dos theta elegidos entre 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9 y 27,7. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0042] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina A tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, o al menos diecisiete picos expresados en grados dos theta elegidos entre 6,1, 8,58, 9,58, 10,78, 11,34, 13,46, 14,34, 15,9, 17,22, 18,86, 19,38, 20,1, 21,82, 22,58, 23,14, 23,86 y 27,66. Puede observarse una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$ en algunas realizaciones.

[0043] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina A que tiene una placa de rayos x de difracción de polvo patrón con al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis picos expresado en grados dos theta elegidos entre 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 y 27,7. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0044] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina A que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x con al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis picos expresados en grados dos theta elegidos entre 9,58, 17,22, 19,38, 20,1, 23,14 y 27,66. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0045] En un experimento de sorción diferencial de vapor (DVS) con la Forma A, la muestra se secó primero al 0% de HR durante 6 horas. Luego, la humedad relativa fue ciclada de 5% a 95% de HR (sorción), luego a 5% de HR (desorción) a una temperatura constante de 25°C, con un tiempo de retención de 60 minutos por paso. Como se muestra en la Figura 3, estos resultados demuestran que la Forma A no es higroscópica.

[0046] Con referencia a la Figura 4, el punto de la Forma A de fusión se determinó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se analizó una muestra de la Forma A en un recipiente de aluminio de 40 μ L perforado en el intervalo de temperatura de 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Se observó un pico endotérmico a 214,5°C. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma cristalina A como se define en las reivindicaciones, que tiene una temperatura de inicio de fusión de 214,5°C. En algunas realizaciones, la temperatura de inicio de fusión de la Forma A cristalina es 214°C. En algunas realizaciones, la temperatura de inicio de fusión de la Forma A cristalina es 215°C.

[0047] Con referencia a la Figura 5, el análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial único (TGA/SDTA) y se llevaron a cabo espectrometría de masas termogravimétrico (TGMS) en la Forma A. La muestra, contenida en un crisol de pines agujereado, se calentó en el instrumento TGA de 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C min^{-1} , con gas N_2 seco utilizado para purgar. Los gases desprendidos del TGA se analizaron usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo. El experimento TGA/TGMS indicó que se observó una pérdida de masa del 0,23% (agua) en un intervalo de temperatura de 30°C-100°Cy.

[0048] El análisis elemental se realizó en una muestra de la Forma A de hidrógeno, carbono, nitrógeno, cloro, fósforo y oxígeno. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y confirman la fórmula molecular de brigatinib como $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{P}$. La composición elemental determinada es consistente con la fórmula molecular de brigatinib.

Tabla 1: Resultados del análisis elemental

Elemento	Real	Teórico
hidrógeno	7,01%	6,73%
carbón	58,88%	59,63%
nitrógeno	16,73%	16,79%
cloro	5,86%	6,07%
fosforoso	5,14%	5,30%
oxígeno	6,38%	5,48%

[0049] Se llevaron a cabo estudios de RMN de fase de solución en la Forma A para obtener una asignación completa de resonancias de ^1H , ^{13}C y ^{31}P , y por lo tanto para confirmar la fórmula química de brigatinib. Los análisis de ^1H RMN

se realizaron en una muestra de Forma A disuelta en disolvente CD₃OD, mientras que los análisis de ¹³C RMN se realizaron en una muestra de Forma A disuelta en disolvente CDCl₃. La Figura 6 proporciona los espectros 1D ¹H-RMN de la Forma A. La Figura 7 muestra los espectros 1D ¹³C-RMN de la Forma A.

5 **[0050]** La Tabla 2 resume los datos de desplazamiento químico relevantes de la Forma A obtenidos de los experimentos de ¹H y ¹³C-RMN. El número de señales y su intensidad relativa (integrales) confirman el número de protones y carbonos en la estructura de la Forma A de brigatinib. El desplazamiento químico de ³¹P-RMN para el átomo de fósforo individual en brigatinib fue de 43,6 ppm. Estos datos de desplazamiento químico de ¹H y ¹³C-RMN se informan de acuerdo con el esquema de numeración de átomos que se muestra inmediatamente a continuación:

10

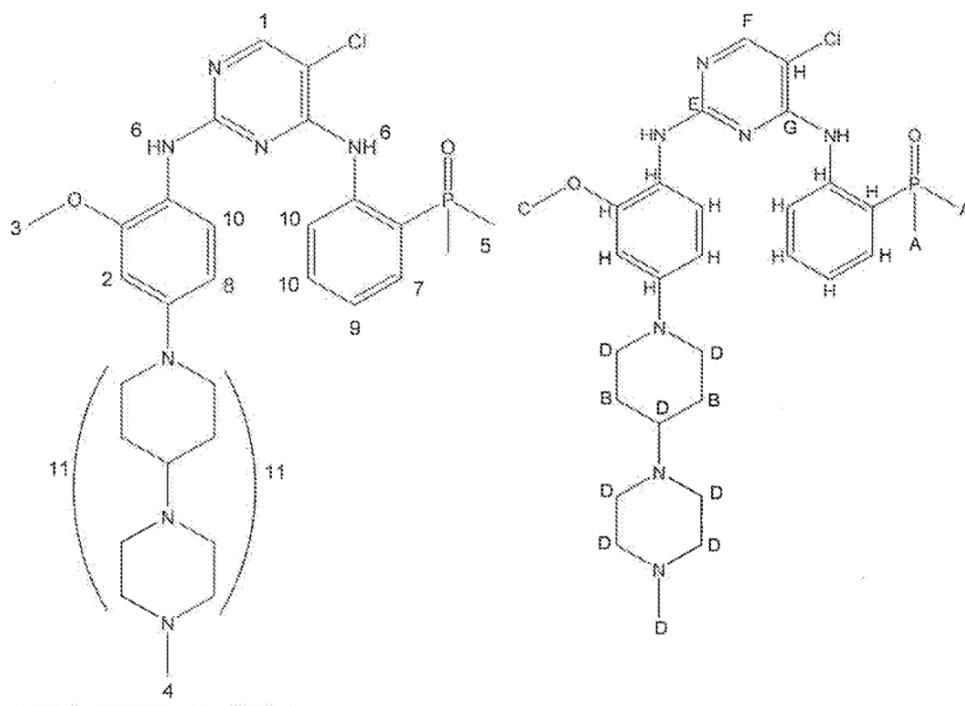
15

20

25

30

35



Asignaciones de ¹H-RMN, asignaciones de ¹³C-RMN

40

Tabla 2: Datos de desplazamiento químico de ¹H y ¹³C (en ppm) de Forma A de brigatinib

Nº de átomo ¹ H	¹ H, ppm	Letra del átomo ¹³ C	¹³ C, ppm
1	1H, 8,0	A	18-19
2	1H, 6,65	B	28,1
3	3H, 3,8	C	61,6
4	3H, 2,3	D	46-56
5	6H, 1,8-1,9	E	157,7
6	2H, 3,66-3,70	F	154,8
7	1H, 8,3	G	155,8
8	1H, 6,5	H	101-149
9	1H, 7,2	-	-
10	3H, 7,5-7,7	-	-
11	17H, 1,0-3,0, sin asignar	-	-

55

60

[0051] Con referencia a la Figura 8, los medios de experimentos espectrales de la Forma A se llevaron a cabo usando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de electrospray Agilent (Modelo 6210) que operan en Modo de iones positivos mediante la introducción de muestra de inyección de flujo. Se disolvieron muestras de la Forma A en metanol/agua y se analizaron y la masa observada fue m/z 584,263 (M+H⁺) con la masa exacta calculada de 584,2664 (M+H⁺). La masa molecular observada es consistente con la composición elemental calculada a partir de la fórmula molecular de brigatinib.

65

[0052] Usando el espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan descrito anteriormente, se consigue la fragmentación de los iones mediante la activación de colisión, y se recogieron los datos del espectro de masas en análisis completo (MS1) y modos de MS multinivel (MS2 y MS3) como se muestra en la Figura 9. Las estructuras de los iones producto se dedujeron utilizando reglas de fragmentación establecidas y mediante el uso del software Mass

Frontier (High Chem Ltd., República Eslovaca, versión 5.1.0.3) como se muestra en la Tabla 3. Las estructuras propuestas de los iones producto clave fueron consistentes con la estructura de brigatinib como se muestra en la Tabla 4.

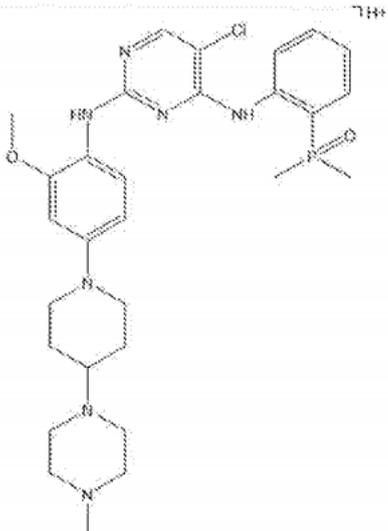
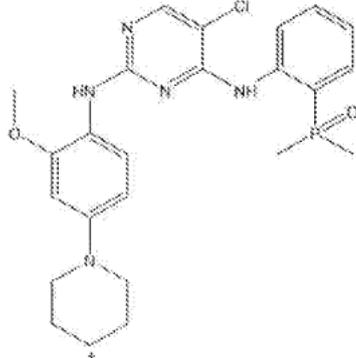
5

Tabla 3: Iones producto espectrales de masa de brigatinib

Experimental	Ion seleccionado para activación por colisión	Iones del producto clave (m/z)
MS	Análisis completo	584 (M+H ⁺) ion molecular
MS ² (MS/MS)	584	484, 456, 452
MS ³ (MS/MS/MS)	484	467, 456, 452, 448, 430, 416, 315, 297, 219
MS ³ (MS/MS/MS)	456	424, 420, 406, 388, 379, 297, 262, 185, 160
MS ³ (MS/MS/MS)	452	435, 416, 387, 340, 299

15

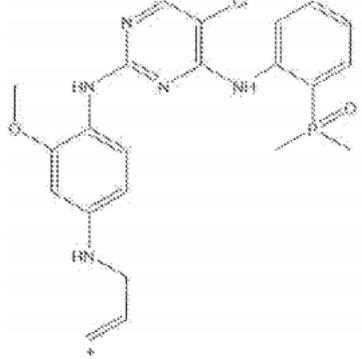
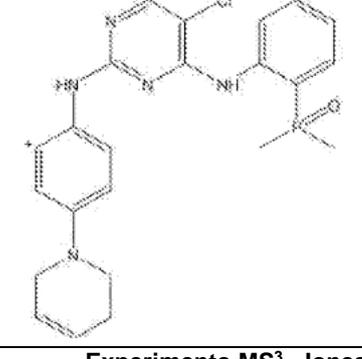
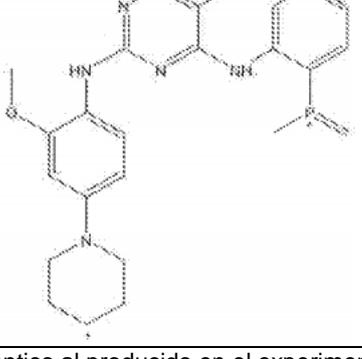
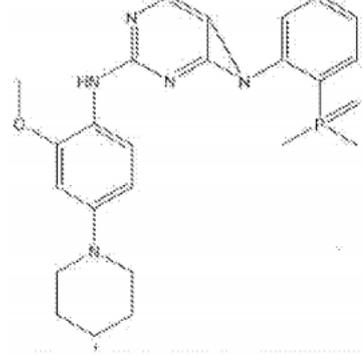
Tabla 4: Datos espectrales de masas de iones producto de brigatinib

m/z del ión producto	Estructura propuesta del ion	Diferencia amu - del ión precursor	Grupos químicos perdidos por el ion precursor
Experimento de MS - Ion molecular m/z 584			
584		0	Ión molecular MH ⁺ , cálculo basado en el peso molecular monoisotópico nominal con un átomo de ³⁵ Cl.
Experimento MS² – Iones producto del ión molecular m/z 584			
484		100	N-metilo piperazina

60

65

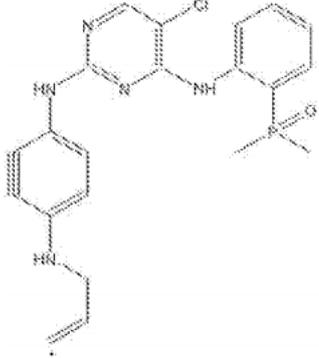
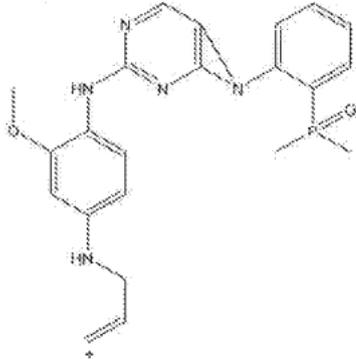
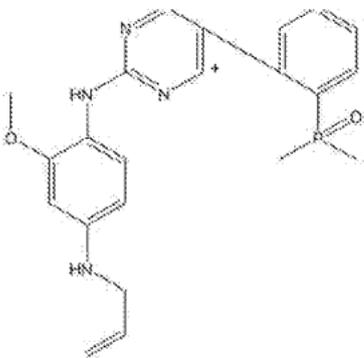
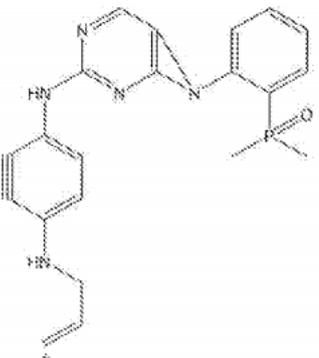
(Continuación)

Experimento MS² – Iones producto del ión molecular m/z 584			
5 10 15	456		128 N-metilo piperazina y etileno
20 25 30	452		132 (100 + 32) N-metilo piperazina y CH ₃ OH
Experimento MS³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
35 40 45	467		17 *OH
	456	Idéntico al producido en el experimento MS 2 m/z 584 →	28 C ₂ H ₄
	452	Idéntico al producido en el experimento MS 2 m/z 584 →	32 CH ₃ OH
50 55 60	448		36 HCl

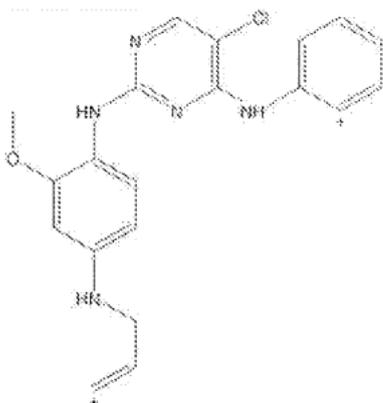
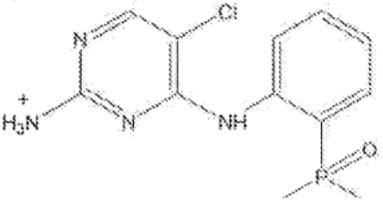
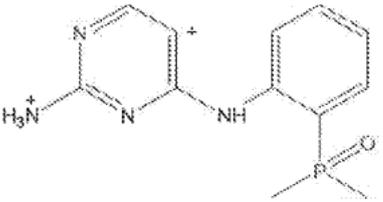
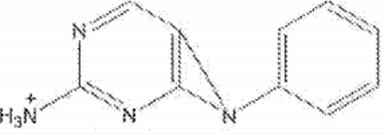
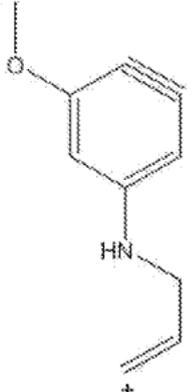
(Continuación)

Experimento MS ³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
5 10	430		54 C ₄ H ₆
15 20 25	416		68 (32 + 36) CH ₃ OH, HCl
30 35 40	315		169 2-dimetilfosforilo anilina
45 50	297		187 C ₁₂ H ₁₃ NO
55 60 65	219		265 C ₁₂ H ₁₃ NO, (CH ₃) ₂ PO*

(Continuación)

Experimento MS ³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
5 10 15	424		32 CH ₃ OH
20 25 30	420		36 HCl
35 40 45	406		50 *HCl
50 55 60 65	388		68 HCl, CH ₃ OH

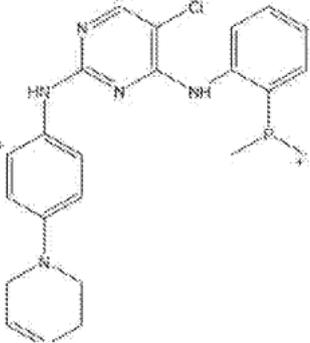
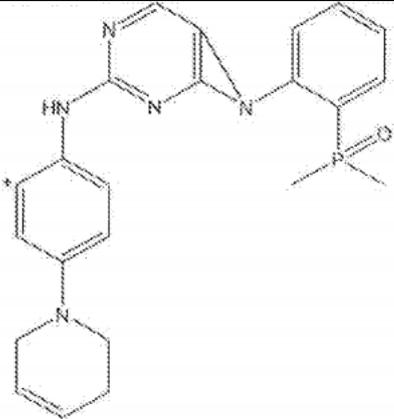
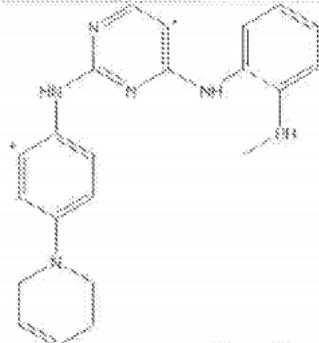
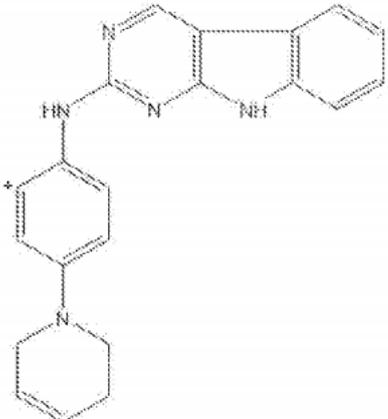
(Continuación)

Experimento MS ³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
5 10 15	379		77 $(\text{CH}_3)_2\text{VO}^*$
20 25	297		159 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$
30	262		194 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOCl}$
35 40	185		271 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}, \text{HCl}, (\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{PO}$
45 50 55	160		296 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OPCl}$

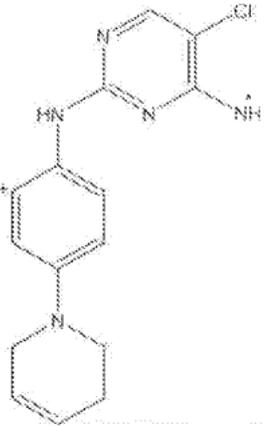
60

65

(Continuación)

Experimento MS ³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
5 10 15	435		17 *OH
20 25 30	416		36 HCl
35 40 45	387		65 *Cl, CH ₂ O
50 55 60	340		112 HCl, (CH ₂) ₂ PO*

(Continuación)

Experimento MS ³ - Iones producto del ión precursor m/z 484			
5			
10			
15	299		153
20			2-dimetilfosforilo fenilo

[0053] La difracción de rayos X de cristal único se emplea para resolver la estructura cristalina de la Forma A de brigatinib. Los cristales de brigatinib Forma A se obtuvieron a partir de MeOH-tolueno, la estructura del brigatinib Forma A se muestra en la Figura 10 y los parámetros cristalográficos se resumen en la Tabla 5. La estructura está compuesta de dímeros unidos por enlaces de hidrógeno. En base a esta solución de estructura, se determinó que la Forma A no está solvatada. Algún desorden en el cristal está asociado con el resto terminal N-metilpiperidina de brigatinib.

Tabla 5: Refinamiento de la estructura y los datos de los cristales para el brigatinib Forma A

Parámetro	Valor
Formula empírica	C ₂₉ H ₃₉ ClN ₇ O ₂ P
FW	584,11
Grupo espacial	P-1 (No, 2)
Dimensiones de la celda unitaria:	
a [Å]	9,5619 (11)
b [Å]	10,8027 (13)
c [Å]	14,9715 (17)
α [°]	75,685 (5)
β [°]	79,835 (6)
γ [°]	74,187 (5)
V [Å ³]	1431,8 (3)
Z	2
D _c [g/cm ³]	1,355
Tamaño del cristal [mm ³]	0,20x0,20x0,02
Temperatura (K)	150
Radiación (longitud de onda, Å)	Cu K _α (1,54184)
Monocromador	óptica confocal
Coef abs lineal, mm ⁻¹	2,035
Corrección de absorción aplicada	empírico
Factores de transmisión: min, max	0,79, 0,96
Difractómetro	Rigaku RAPID-II
rango h, k, l	-11 a 9 -12 a 12 -17 a 17
rango 2θ, grados	13,49-133,23
Mosaicidad, grados	0,93
Programas utilizados	SHELXTL
F ₀₀₀	620,0
Ponderación	1/[σ ² (F _o ²)+(0,0806P) ² +0,0000P] donde P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Datos recogidos	20289
Datos únicos	4179
Rint	0,079
Datos utilizados en el refinamiento	4179

(Continuación)

Parámetro	Valor
Corte utilizado en los cálculos del factor R	$Fo^2 > 2,0\sigma(Fo^2)$
Datos con $I > 2,0\sigma(I)$	2420
Coef de extinción refinado	0,0034
Numero de variables	419
Mayor cambio/esd en el ciclo final	0,00
R(Fo)	0,063
Rw(Fo^2)	0,139
Idoneidad de ajuste	1,010

[0054] El % de transmitancia de espectro de FT-IR de brigatinib Forma A se muestra en la Tabla 6, con un resumen de asignaciones de bandas IR seleccionadas proporcionadas en la Tabla 6. Los datos se recogieron en una muestra de Forma A dentro de una placa de sal de bromuro de potasio.

Tabla 6: Asignación de banda de IR seleccionada de brigatinib

Asignación	Frecuencia (cm^{-1})
Se estira para benceno y aminas alifáticas y aromáticas	3241,0,
Se estira para enlaces alcanos.	2980,0 a 2793,2
1.2 y 1.2.4 benceno sustituido	1616,4 a 1417,6
Nitrógeno aromático	1441,1 a 1219,8
Éster aromático	1354,6 a 1278,0
Cloro aromático	1307,4 a 1196,1
Grupo fosforilo	1163,6 a 1135,0
Alcano se estira	1094,9 a 794,6
1.2 y 1.2.4 benceno sustituido	867,4
Aminas secundarias alifáticas	768,6 a 716,8

[0055] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma A cristalina que tiene un espectro de FT-IR con cualquier al menos una de las siguientes bandas de frecuencia:

Frecuencia (cm^{-1})
3241,0, 3165,1
2980,0 a 2793,2
1616,4 a 1417,6
1441,1 a 1219,8
1354,6 a 1278,0
1307,4 a 1196,1
1163,6 a 1135,0
1094,9 a 794,6
867,4
768,6 a 716,8

Forma B:

[0056] La Forma B es higroscópica. La Forma B se puede obtener, por ejemplo, indirectamente a partir de la deshidratación de las Formas C y D hidratadas. Se puede formar una mezcla de las Formas A, B y C a través de la difusión de vapor sobre sólidos utilizando agua como disolvente. Ninguno de los experimentos de cristalización directa descritos en este documento proporcionó la Forma B.

[0057] La Forma B puede convertirse en las Formas C y D hidratadas dependiendo, por ejemplo, del nivel de humedad (por ejemplo, por encima del 60% de HR a 30°C). Se determinó que esa conversión era reversible. La Forma B se convierte de forma irreversible a través de la transición sólido-sólido a la Forma A a aproximadamente 150°C a humedad ambiental, como lo demuestra XRPD. La Forma B también se transforma en la Forma A al suspenderla en un medio acuoso a alta temperatura, por ejemplo, al menos 37°C. La solubilidad de la Forma B no se pudo determinar mediante suspensiones, ya que la Forma B se convirtió en las Formas D y/o C (a 25°C) o en la Forma A (a 37°C).

[0058] En el termograma de DSC se muestra en la Figura 11, una endotermia menor se observó hasta aproximadamente 50°C, correspondiente a la pérdida de agua de una pequeña cantidad de la Forma C presente en

la muestra. A partir de entonces, la Forma B se transformó mediante la transición sólido-sólido (exotermia mostrada a 171,8°C) en la Forma A, que luego se fundió (endotermia mostrada a 214,3°C). Esa serie de eventos se confirmó por experimentos de VT-XRPD de la Forma B.

5 **[0059]** Se realizaron dos experimentos de DSC cíclico utilizando la Forma B. En el primer experimento, la temperatura se elevó en 10°C/min a 190°C y posteriormente disminuyó en 10°C/min a 25°C como se muestra en la Figura 12. La endotermia a alrededor de 70°C en la Figura 12 puede ser atribuida a la presencia de una pequeña cantidad de Forma C y su pérdida de agua. La exotermia a 161°C se puede atribuir a la transformación sólido-sólido de la Forma B a análisis de la forma A. XRPD de los sólidos en el final de los experimentos de DSC cíclicos confirmó que el sólido se
10 había transformado para la Forma A.

[0060] El segundo experimento de DSC cíclico se realizó con el siguiente perfil térmico: calentamiento de 10°C/min a 190°C, enfriamiento de 10°C/min a 25°C; segundo calentamiento de 10°C/min a 300°C. El termograma obtenido se muestra en la Figura 13. El termograma superior se representa en función del tiempo y el termograma inferior se
15 representa en función de la temperatura. Para los primeros segmentos de calentamiento y enfriamiento, el comportamiento fue como se describió anteriormente para el primer experimento de DSC cíclico. Tras el segundo calentamiento, solo se observó la fusión de la Forma A a un $T_{\text{pico}} = 214,0^{\circ}\text{C}$.

[0061] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina B de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma B cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma B cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0062] Las muestras de la Forma B se analizaron mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 14.
25

[0063] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina B tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, o al menos trece picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 y 29,5. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones 2- θ de los picos.
30

[0064] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina B tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, o al menos trece picos expresados en grados dos theta elegidos entre 5,74, 9,22, 11,46, 12,82, 14,5, 15,46, 16,94, 17,66, 19,22, 20,38, 21,78, 23,18, y 29,54. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico 2- θ .
35

[0065] En algunas realizaciones, la presente descripción se relaciona con la forma cristalina B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x patrón con al menos dos picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 y 23,2. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico 2- θ .
40

[0066] En algunas realizaciones, la presente descripción se relaciona con la forma cristalina B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x con al menos dos picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 11,46, 14,5, 16,94, 19,22 y 23,18. En ciertas realizaciones, una variación de $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico 2- θ .
45

Forma C:

50 **[0067]** La forma C se puede obtener, por ejemplo, a partir de la deshidratación parcial de la forma D heptahidratada o mediante la hidratación de la forma B. La forma C es un hidrato que se deshidrata a la forma B al exponerse a niveles de humedad relativa por debajo de 25% HR a 30°C. La Forma C se convierte en la Forma D al exponerse a una humedad relativa del 90% a 30°C. Estas conversiones son reversibles con histéresis. Al aumentar la temperatura a la humedad ambiental, la Forma C se deshidrata a la Forma B, que se convierte de forma irreversible a través de la transición de sólidos a la Forma A medida por XRPD. Ningún experimento de cristalización directa como se describe en este documento proporcionó la Forma C.
55

[0068] El termograma DSC en la Figura 15 muestra una endoterma que corresponde a la pérdida de agua (como se confirmó por TGMS) por la que la forma sólida convierte en la Forma B. La Forma B se convirtió a través de la transición sólido-sólido (exotermia a 159,6°C) a la Forma A, que a su vez se fundió (endoterma a 214,3°C). Esa serie de eventos se confirmó por experimentos de VT-XRPD en la Forma C.
60

[0069] Dos termogramas de TGMS de diferentes muestras de la Forma C se muestran en las Figuras 16A/B y las Figuras 17A/B, que contienen cada uno un gráfico TGA/SDTA en la parte superior y gráfico de TGMS en la parte inferior. Estos termogramas muestran pérdidas de masa de agua de 4,25% y 6,14% respectivamente. Los números
65

correspondientes de moléculas de agua son 1,44 y 2,12, lo que sugiere un grado de hidratación de 2.

[0070] La Forma C se puede obtener como una mezcla de las Formas A, B y C mediante difusión de vapor sobre sólidos utilizando agua como disolvente. Se puede obtener una mezcla de las Formas A y C enfriando la cristalización con filtración en caliente usando como sistemas solventes cualquiera de acetona/agua (50/50), agua/metanol (50/50) y agua/1,4-dioxano (50/50). Otra ruta para la formación de la Forma C es la evaporación del disolvente de acetona/agua (50/50).

[0071] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina C de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma C cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma C cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0072] Las muestras de la Forma C se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina C tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

[0073] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina C tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 y 27,4. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0074] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina C tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis picos expresados en grados dos-theta elegidos entre

[0075] 2,1, 2,54, 5,42, 9,9, 10,9, 12,86, 14,86, 15,94, 16,62, 17,26, 17,9, 19,18, 20,58, 23,94, 26,82 y 27,42. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0076] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina C tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, y 23,9. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de picos $2-\theta$.

Forma D:

[0077] La Forma D es un heptahidrato que puede obtenerse directamente de la cristalización con metonal como disolvente y agua como antidisolvente. La Forma D también se puede obtener a partir de la Forma B, a través de la Forma C, mediante suspensiones en medio acuoso y exposición a una humedad relativa alta (90% o más, a 30°C). La Forma D se deshidrata (parcialmente) a la Forma C a aproximadamente 80% de HR a 30°C. Al aumentar la temperatura a la humedad ambiental, la Forma D se deshidrata a la Forma C según se mide por XRPD.

[0078] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina D de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma D cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma D cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0079] Las muestras de la Forma D se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina D que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

[0080] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina D tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 y 23,7. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0081] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina D tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 4,66, 9,22, 9,74, 11,06, 14,54, 17,38, 18,94, 22,42 y 23,66. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0082] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina D tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, y 23,7. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0083] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la forma cristalina D tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,74, 11,06, 17,38, 18,94 y 23,66. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico 2- θ .

Conversión de las Formas A-D:

[0084] Una vez que se obtiene la forma A, no se ha encontrado ningún método convencional descrito en este documento para convertir esta forma a otra forma. Las formas B, C y D, sin embargo, se interconvirtieron dependiendo de las condiciones de temperatura y humedad relativa.

[0085] A 30°C, el aumento de la humedad para la hidratación de la Forma B a la Forma C y, finalmente, a la Forma D. Los cambios fueron reversibles al disminuir la humedad y se produjeron con una histéresis: la Forma B convertida a Forma C a aproximadamente 65% de HR mientras que la Forma C se deshidrató a la Forma B al 25% de HR. De manera similar, la Forma C se convirtió en la Forma D a aproximadamente un 90% de HR mientras que la Forma D se deshidrató parcialmente a la Forma C a un 80% de HR.

[0086] En humedad ambiente, el aumento de la temperatura a la deshidratación de las Formas C y D a la Forma B anhidra (a aproximadamente 40°C) y para formar una vía de transición sólido-sólido a aproximadamente 150°C. Estas conversiones no fueron reversibles: la Forma A permaneció estable al disminuir la temperatura.

[0087] La estabilidad térmica y la estabilidad bajo humedad se evaluaron después del almacenamiento durante un máximo de 5 semanas a 50°C, 75°C (para la Forma A) y 40°C/75% de humedad relativa (tanto para las Formas A como B). Dentro de este período, las muestras se analizaron mediante XRPD y HPLC como sigue: después de 1 día, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas y 5 semanas. La Forma A fue física y químicamente estable en todas las condiciones probadas. La Forma B, sin embargo, se convirtió a la Forma C hidratada después de 1 día en la cámara climática y posteriormente a la Forma A (parcialmente) (datos hasta 3 semanas).

Forma E:

[0088] La Forma E se puede obtener mediante liofilización a partir de cloroformo y es un solvato de cloroformo. La Forma E también se puede obtener como una mezcla con la Forma A mediante suspensión con cloroformo. Después de varias semanas a temperatura ambiente, la Forma E puede volver a la Forma A medida por XRPD. El análisis por TGA/SDTA (Figura 20A) indicó una pérdida de masa del 23,4% en el rango de temperatura de 40-120°C, correspondiente a 1,5 moléculas de cloroformo por molécula de brigatinib. De acuerdo con la señal de SDTA y el punto de fusión indicado, el sólido que ocurre durante la desolvatación es la Forma A.

[0089] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la forma cristalina E de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma E cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma E cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0090] Las muestras de la Forma E se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma E cristalina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

[0091] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma E cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8 y 29,3. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de picos 2- θ .

[0092] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma E cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,06, 10,22, 11,18, 11,98, 13,66, 14,42, 15,82, 16,54, 17,42, 18,34, 19,22, 21,62, 22,3, 23,14, 23,9, 26,02, 26,42, 25,78 y 29,34. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ en una o más posiciones de pico 2- θ .

[0093] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma E cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, y 23,9. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de picos 2- θ .

[0094] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma E cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos de

9,06,10,22,15,82,19,22 y 23,9. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

Forma F:

[0095] La forma F se obtuvo de un experimento de liofilización usando TFE/agua, y es un solvato de TFE. La Forma F se desolvata para dar la Forma A tras calentarla o almacenarla en condiciones ambientales durante 8 semanas según se mide por XRPD. El análisis por TGA/SDTA (Figura 22) indicó una pérdida de masa del 17,5% en el rango de temperatura de 40-160°C, correspondiente a 1,24 moléculas de trifluoroetanol por molécula de brigatinib. De acuerdo con la señal de SDTA y el punto de fusión indicado, el sólido se produce sobre la desolvatación es la Forma A.

[0096] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma F cristalina de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma F cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma F cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0097] Las muestras de la Forma F se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma F cristalina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

[0098] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma F cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9 y 27,1. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0099] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma F cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 8,46, 9,78, 11,14, 16,34, 17,02, 17,58, 18,74, 19,38, 20,34, 22,02, 23,22, 23,86, y 27,1. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0100] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma F cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,8, 17,0, 19,4, 20,3, y 27,1. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0101] En algunas realizaciones, el patrón XRPD de la Forma F cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 9,78, 17,02, 19,38, 20,34 y 27,1. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

Forma G:

[0102] La forma G se obtuvo a partir de un experimento de cristalización repentina, con cloroformo como disolvente y acetonitrilo como antidisolvente. La Forma G en mezcla con la Forma A también se obtuvo de otros dos experimentos usando cloroformo (adición de antidisolvente y termociclado). La nueva medición por XRPD de la Forma G, después de almacenar la placa de medición en condiciones ambientales durante 5 semanas, mostró que la Forma G se había transformado en la Forma A. La Forma G puede ser una forma inestable y puede, por ejemplo, ser un solvato de cloroformo, que se desolva y se convierte en la Forma A tras el almacenamiento en condiciones ambientales.

[0103] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma G cristalina de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma G cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma G cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

[0104] Las muestras de la Forma G se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma G cristalina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

[0105] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma G cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce picos expresados en grados dos-theta elegidos de 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 y 26,8. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

[0106] En algunas realizaciones, el patrón XRPD de la Forma G cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez,

al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 7,22, 8,34, 9,7, 10,38, 12,86, 15,78, 18,1, 18,7, 20,74, 21,46, 22,82, 23,54, 24,5 y 26,82. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

5 [0107] En algunas realizaciones, el patrón XRPD de la Forma G cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 y 26,8. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

10 [0108] En algunas realizaciones, el patrón XRPD de la Forma G cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 8,34, 9,7, 12,86, 15,78, 18,1, 20,74, 22,82 y 26,82. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

15 **Forma H:**

[0109] La Forma H puede obtenerse como una forma pura o como una mezcla con la Forma A a través de un método de enfriamiento- evaporación a partir de una variedad de disolventes, como por ejemplo etanol/agua, 1,4 dioxano/agua, metanol, metanol/cloroformo y metanol/acetoniitrilo. La Forma H puede ser un solvato que se adapta a pequeños alcoholes como metanol, etanol y 1,4-dioxano. Después de almacenamiento en condiciones ambientales durante 1-3 semanas, la Forma H se había transformado parcialmente en la Forma A según lo determinado por XRPD.

25 [0110] En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma H cristalina de brigatinib como se define por las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a la Forma H cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones, en la que la Forma H cristalina de brigatinib es sustancialmente pura.

30 [0111] Las muestras de Forma H se analizaron por difracción de rayos X (XRPD). En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a la Forma H cristalina que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

35 [0112] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma H cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 y 21,3. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

40 [0113] En algunas realizaciones, el patrón XRPD de la Forma H cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce picos expresados en grados dos-theta elegidos entre 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66, 14,98, 15,74, 16,5, 17,18, 18,42, 19,5 y 21,3. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

45 [0114] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma H cristalina tiene al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis picos expresados en grados dos-theta elegidos de 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, y 21,3. En algunas realizaciones, una variación de $\pm 0,3^\circ 2\theta$ se puede observar en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

50 [0115] En algunas realizaciones, el patrón de XRPD de la Forma H cristalina tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis picos expresados en grados dos-theta elegidos de 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66 y 21,30. En algunas realizaciones, se puede observar una variación de $\pm 0,30^\circ 2\theta$ en una o más posiciones de pico $2-\theta$.

Forma J (ejemplo de referencia):

55 [0116] La Forma J se obtuvo como una mezcla con la Forma A a partir de 2-metoxietanol en un experimento de evaporación de enfriamiento a escala μL . La nueva medición por XRPD de la mezcla de Formas A + J, después del almacenamiento de la placa de medición en condiciones ambientales durante 3 semanas, mostró que el material era todavía una mezcla de Formas A+J; sin embargo, el componente de la Forma A era claramente mayor.

60 [0117] La mezcla de la Forma A y la Forma J se analizó por difracción de rayos X (XRPD) y el patrón se muestra en el patrón de la Figura 26. La XRPD tiene al menos uno o todos de los siguientes picos en grados dos-theta (2θ) se muestra para las formas A+J: 5,3, 7,6, 11,2, 17,6, 18,5, 19,8 y 21,3. En ciertas realizaciones, la mezcla de las Formas A+J se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más de los siguientes picos en grados dos-theta (2θ): 7,6, 17,6, y 21,3. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD de la mezcla de Formas A+J puede tener dos picos o tres picos de los picos enumerados anteriormente.

65 **Formas K y L (ejemplo de referencia):**

[0118] Las formas K y L se obtuvieron como mezclas con la Forma A y sus patrones de XRPD exhiben solo diferencias menores con los de la Forma A. La Forma K se obtuvo como una mezcla con la Forma A a partir de mezcla de THF/NMP en un experimento de enfriamiento evaporativo a escala μL . La nueva medición por XRPD de la mezcla de Formas A+K, después del almacenamiento de la placa de medición en condiciones ambientales durante 3 semanas, mostró que el material todavía era una mezcla de Formas A+K.

[0119] La Forma L también se obtuvo como una mezcla con la Forma A a partir de experimentos en suspensión con n-heptano, hexano o metilciclohexano. La nueva medición por XRPD de las mezclas A+L, después del almacenamiento de la placa de medición en condiciones ambientales durante 3 semanas, mostró que los sólidos todavía eran una mezcla de A+L.

[0120] Las Figuras 27A y 27B muestran los patrones de XRPD observados para las mezclas de A+K y A+L. Los marcadores indican las posiciones 2θ en las que aparecen los picos de intensidad adicionales. Para la Forma K, los picos que son adicionales a la Forma A, como se describió anteriormente, incluyen en grados dos-theta (2θ): 5,5, 7.7 y 12.3. Para la Forma L, el pico que es adicional a la Forma A, como se describe arriba, en grados dos theta (2θ): 18.2. En ciertas realizaciones, los patrones de XRPD de la Forma K o la Forma L pueden mostrar dos picos o tres picos de los picos enumerados anteriormente.

Forma amorfa de brigatinib

[0121] Se realizaron experimentos de molienda para obtener brigatinib amorfo. Después de triturar una muestra de Forma A durante 30 y 60 minutos, los estudios de XRPD indicaron un aumento en el contenido amorfo como se muestra en la Figura 28. La pureza se evaluó mediante HPLC y confirmó que no se produjo degradación química durante el proceso de trituración. En una prueba de esfuerzo mecánico mediante molienda, se molió una muestra de la Forma A durante 2, 3, 4 y 5 horas. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD y HPLC. A las 5 horas, la muestra estaba casi completamente amorfa.

II. EXPERIMENTOS IDENTIFICANDO FORMAS POLIMÓRFICAS DE BRIGATINIB

[0122] Los esfuerzos iniciales para identificar formas polimórficas de brigatinib se dividieron en dos fases. La fase 1 incluyó caracterización del material inicial, pruebas de viabilidad, estudios de solubilidad, estudios de compresión y velocidad de disolución intrínseca para proporcionar datos para la selección de solventes para la fase 2. La fase 2 incluyó experimentos de detección de polimorfos en escalas de mililitros (mL) y microlitros (μL). Estos esfuerzos llevaron a la identificación de 10 formas polimórficas: Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma J y Forma K.

Fase 1: Caracterización del material de partida

[0123] El material de partida, brigatinib, se proporcionó como un sólido blanquecino y su pureza química se evaluó mediante HPLC en 99,9%. Los datos espectrales de masas confirmaron que el peso molecular de brigatinib era de 584 g/mol. Los análisis de TGA y TGMS mostraron un 0,23% de pérdida de masa (correspondiente a aproximadamente 0,08 moléculas de agua por molécula de Forma A) en el intervalo de temperatura de 30°C-100°C, el análisis de DSC mostró un evento endotérmico con $T_{\text{pico}} = 214,5^\circ\text{C}$, relacionado a la fusión del compuesto brigatinib. El contenido de agua de la Forma A se determinó mediante el método coulométrico de Karl Fischer. Se encontró que el contenido medio de agua de dos determinaciones era del 0,32%. Los metales pesados residuales representativos en brigatinib Forma A se determinaron mediante ICP-MS. Los elementos detectados incluyeron cadmio (0,02 ppm), cobre (0,14 ppm), molibdeno (0,10 ppm), paladio (0,087 ppm) y plata (0,03 ppm). No se detectaron los siguientes metales: antimonio, arsénico, bismuto, plomo, mercurio y estaño.

[0124] Se llevaron a cabo experimentos de titulación de NaOH para investigar la influencia de la velocidad de adición de NaOH y la temperatura de cristalización en la forma cristalina aislada. Se preparó una solución madre de brigatinib Forma A pesando 450 mg de Forma A y suspendiéndola en 9 ml de agua durante 10 min. Se añadió una cantidad de 4,5 ml de 1M HCl para disolver el brigatinib (concentración final de API 33,3 mg/ml). Para cada experimento, se agregaron 3 ml de solución madre en un vial de 8 ml, que contenía una barra de agitación, una sonda de pH y un tubo conectado al titulador (Titrino). El vial se colocó en la Cristalina y se llevó a temperatura antes de iniciar la titulación con NaOH. Se valoró un volumen de 3 ml de solución de 0,1 M NaOH a una velocidad predefinida. Durante el experimento, se aplicó agitación de fondo a 500 rpm. Mientras que aparecieron sólidos marrones durante la titulación; tras agitar (10 min) el color cambió a rosa. Posteriormente, todos los sólidos se separaron de la solución por centrifugación, se lavaron dos veces con 5 mL de agua y luego se secaron.

[0125] Se evaluaron cuatro conjuntos de condiciones de velocidad de adición de NaOH (mL/min) y temperatura °C: 0,02 mL/min a 25°C, 20 mL/min a 60°C, 0,05 mL/min a 25°C, y 20 mL/min a 60°C. La formación directa de la Forma A es posible a partir de medios acuosos cuando el proceso ocurre a 60°C y se aplica una adición lenta de NaOH. Una adición rápida de NaOH condujo a una mezcla de la Forma A y la Forma D heptahidratada, mientras que a 25°C, el heptahidrato cristalizado era independientemente de la velocidad de adición de NaOH.

Fase 1: Estudio de solubilidad

[0126] Pruebas de solubilidad cuantitativa se realizó en material de brigatinib de partida, empleando un conjunto de 24 disolventes (DMSO, heptano y agua se realizaron por triplicado). En un vial, se agregaron aproximadamente 40 mg de material de partida, 400 ml de disolvente y una barra de agitación. Después de agitar durante 24 h a 20°C durante 24 horas, se recuperó el líquido, se filtró y se analizó el contenido de API mediante HPLC. Los sólidos residuales se caracterizaron por XRPD y se encontró que eran de la Forma A. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Solubilidad de Brigatinib

Nombre del disolvente	Solubilidad (mg/mL)	XRPD Forma ¹
Acetona	0,69	Forma A
Acetonitrilo	0,36	Forma
1-Butanol	17,74	Forma A
2-Butanona	1,11	Forma A
Acetato de butilo	0,32	Forma A
Cloroformo ¹	>181,8	-
Ciclohexano	UR ² , <0,01	Forma A
1,2-Dicloroetano	38,29	Forma A
Diclorometano ¹	>196,87	-
1,2-Dimetoxietano	1,13	Forma A
Dimetilsulfóxido	2,95	Forma A
Dimetilsulfóxido	3,02	Forma A
Dimetilsulfóxido	3,05	Forma A
N,N-Dimetilacetamida	0,47	Forma A
1,4-Dioxano	4,01	Forma A
Etanol	6,71	Forma A
Acetato de etilo	0,42	Forma A
Formato de etilo	0,99	Forma A
n-Heptano	UR, <0,01	Forma A
n-Heptano	UR, <0,01	Forma A
n-Heptano	UR, <0,01	Forma A
Acetato de isopropilo	UR, <0,01	Forma A
Metanol	35,31	Forma A
Nitrometano	0,41	Forma A
Isopropanol	1,55	Forma A
Tetrahidrofurano	UR, <0,01	Forma A
Agua	0,09	Forma A
Agua	0,09	Forma A
Agua	0,09	Forma A
p-Xileno	0,35	Forma A
2,2,2-trifluoroetanol ³	>224	-
2,2,2-trifluoroetanol/agua (90:10) ³	>172	-
2,2,2-trifluoroetanol/agua (80:20) ³	>159	-

¹ Las muestras se disolvieron después de 24 h de tiempo de equilibrio, no se recolectaron sólidos.
² Debajo del rango, inferior al límite de detección, la concentración es inferior a 0,22 mg/ml
³ Datos obtenidos del experimento de liofilización

[0127] La solubilidad de la Forma A también se evaluó en Fluido Gástrico Simulado y se observó que 52 mg/ml. A 37°C en tampones acuosos, se observó que las solubilidades de la Forma A eran 70 mg/ml (en pH 1,0), 26 mg/ml (en pH 4,5) y 6 mg/ml (en pH 6,5).

[0128] En un segundo estudio de solubilidad, la solubilidad de las Formas A y B se determinó por triplicado a 25°C y 37°C en agua, pH 1,0 tampón (0,1 N HCl), tampón pH 4,5 acetato, tampón pH 6,5 de fosfato y SGF de fluido gástrico simulado a 37°C. Para cada medio, se cargó un vial estándar con tapón de rosca de 1,8 ml con alrededor de 40 mg del material de partida, 400 ml de disolvente y una barra de agitación magnética (en los casos de cloroformo y diclorometano se utilizaron 200 ml de disolvente). Los viales se cerraron posteriormente y se equilibraron a la temperatura correspondiente durante 24 h mientras se agitaba. La parte líquida se recuperó con una jeringa y se filtró (filtro de 0,5 micrones); las aguas madres aisladas se diluyeron en dos diluciones seleccionadas según la curva de

calibración. Las cantidades de API en las soluciones diluidas se determinaron mediante análisis de HPLC (DAD). La curva de calibración se obtuvo a partir de dos soluciones madre preparadas independientemente del compuesto brigatinib en 50% de agua/50% de acetonitrilo/0,1% de TFA. Posteriormente, los sólidos separados se midieron en húmedo mediante XRPD para confirmar la forma sólida de la que se midió la solubilidad.

[0129] En la Tabla 8, se enumeran las formas sólidas de las suspensiones separadas. La Forma A permaneció estable en todos los medios, mientras que la Forma B se convirtió en las Formas D y/o C hidratadas en los experimentos a 25°C y en la Forma A en los experimentos a 37°C. A esta última temperatura y en agua, la Forma B se convirtió en los hidratos C y D y no en A como en el resto de los medios. La solubilidad de la Forma B no se pudo medir ya que se convirtió en otras formas sólidas. Los valores medios de solubilidad, mostrados en la misma tabla, se refieren a la forma sólida a la que se transformó la Forma B colocada inicialmente. Por tanto, no fue posible medir la solubilidad de la Forma B sino más bien la de la Forma C (y de C+D). Los valores de solubilidad se representan en la Figura 29. La solubilidad es mayor en medios ácidos en comparación con los básicos.

Tabla 8. Forma obtenida en la conclusión del estudio de solubilidad

Forma inicial	Forma A				Forma B			
	25°C		37°C		25°C		37°C	
Temp	Forma	Solub (mg/mL)	Forma	Solub (mg/mL)	Forma	Solub (mg/mL)	Forma	Solub (mg/mL)
agua	A	0,11 ± 0,0	A	0,1 ± 0,0	C	0,1 ± 0,0	C + D	0,3 ± 0,0
pH 1,0	A	60,4 ± 2,9	A	70,6 ± 1,5	C	68,6 ± 2,0	A	70,7 ± 0,6
pH 4,5	A	24,4 ± 1,2	A	26,0 ± 0,0	C + D	24,8 ± 1,4	A	25,1 ± 0,3
pH 6,8	A	8,6 ± 1,4	A	6,2 ± 0,1	C + D	13,2 ± 1,3	A	6,0 ± 0,1
SGF	-	-	A	51,7 ± 0,6	-	-	A	51,3 ± 0,3

[0130] En un tercer estudio de solubilidad, la Forma A se midió en diferentes soluciones de tampón como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: Medidas de solubilidad de la Forma A en tampones

PH de suspensión	Tampón	Conc. (mg/mL)
1,7-2	HCl/KCl	177
2,4	Ftalato de hidrógeno de potasio/HCl	329
3,6	Ftalato de hidrógeno de potasio/HCl	173
6,2	KH ₂ PO ₄ /NaOH	8
7,2	KH ₂ PO ₄ /NaOH	11

Fase 1: Estudio de viabilidad

[0131] Se llevaron a cabo pruebas de viabilidad para intentar obtener material de partida amorfa que se podrían emplear en algunas técnicas de cristalización de la parte de la Fase 2 del estudio. Se emplearon dos técnicas, es decir, molienda y liofilización. Los resultados se presentan a continuación.

[0132] Molienda. Se realizaron dos experimentos de trituración en muestras de Forma A con dos duraciones diferentes (30 y 60 min) a una frecuencia de 30 Hz. Su contenido amorfo aumentó con el tiempo, pero su pureza se mantuvo estable en aproximadamente el 100%. También se realizaron experimentos de esfuerzo mecánico mediante trituración, con tiempos de molienda de 2, 3, 4 y 5 horas. De manera similar, el contenido anfófico aumentó sin degradación de la pureza química.

[0133] Liofilización. Se realizaron seis experimentos de liofilización con muestras de la Forma A como se describe en la Tabla 10. Las muestras 1, 2 y 4 permanecieron mayoritariamente cristalinas, pero las muestras 3 y 5 eran amorfas y contenían aproximadamente un 15-16% de disolvente residual. La muestra 6 era amorfa y contenía aproximadamente un 7% de disolvente residual. Las Formas E y F se produjeron utilizando este método. Sin embargo, debido a la forma variable y la solvatación, no se empleó más la liofilización para obtener brigatinib amorfo.

Tabla 10: Estudio de viabilidad de liofilización de brigatinib, Forma A

Muestra	Disolvente	Material de partida (mg)	Volumen de disolvente (µL) Concentración (mg/mL)	Forma obtenida (XRPD)	Contenido de disolvente (%)
1	Cloroformo	19,9	100 199	Forma E	23,4
2	Diclorometano	19,9	100 199	Forma A	2,23
3	2,2,2-trifluoroetanol	22,4	224	Forma A + amorfo	15,0
4	2,2,2-Trifluoroetanol/ Agua 90/10	17,2	100 172	Forma F	17,5
5	2,2,2-Trifluoroetanol/ Agua 80/20	15,9	100 159	Forma A + amorfo	16,1
6	2,2,2-Trifluoroetanol/ Agua 50/50	20,2	500 40,4	amorfo	6,9

Fase 1: Compresión

[0134] Los ensayos de compresión se realizaron en la Forma A de brigatinib con el fin de determinar si la fase inducida por presión se produjeron transformaciones o pérdida de cristalinidad. La prensa utilizada fue una prensa hidráulica manual Atlas de 25 toneladas (de SPECAC). Los experimentos se llevaron a cabo a 3 y 6 ton/cm² durante un minuto en cada caso. Los sólidos prensados se midieron mediante XRPD y no se revelaron transiciones de fase ni cambios de pico en los patrones de XRPD. Se determinó que la pureza por HPLC de las dos muestras sometidas a los ensayos de compresión era comparable a la del material de partida.

Fase 1: Tasa de disolución intrínseca

[0135] Para la medición de la velocidad de disolución intrínseca (IDR), el material de partida se comprimió utilizando un sistema de compresión de mini-IDR (pION/Heath Scientific). Para la preparación de las tabletas, se presionaron aproximadamente 11 mg de material en el orificio cilíndrico de una matriz de acero inoxidable pasivado, hasta obtener una superficie plana uniforme, con un área expuesta de 0,072 cm². La presión aplicada fue de aproximadamente 50 bares durante 3-5 min. La matriz de muestra se insertó en un soporte de disco giratorio de teflón cilíndrico que contenía una barra de agitación magnética incrustada en su base. El conjunto de matriz/agitador se colocó en un vial de vidrio de fondo plano, listo para el análisis de disolución.

[0136] La velocidad de disolución se midió en 20 ml de disolvente (medio) y la longitud del camino del medidor UV era 2 mm. La velocidad de agitación aplicada durante la medición fue de 100 rpm. Las mediciones se realizaron a 20°C y 37°C.

[0137] Para la determinación de la velocidad de disolución de una muestra en polvo, aproximadamente 5 mg de brigatinib (Forma A o B) se pesó en un vial de 5 ml de disolución y se insertó la sonda de disolución en el vial. Posteriormente, se agregaron 4 mL de agua al mismo tiempo que se inició la medición. La concentración se registró durante 20 h.

[0138] En la primera serie, la IDR de las Formas A y B se determinaron en monoplicato. Las mediciones se llevaron a cabo a 25°C y 37°C en agua, tampón de pH 1,0 (0,1 N HCl), tampón de fosfato de pH 6,8 y en fluido gástrico simulado SGF. En las Figuras 30-37, los IDR se trazan para comparar las formas y el mismo medio o entre varios medios y el mismo formulario. La IDR de cada una de las Formas A y B en los diversos medios aumenta con los medios cada vez más ácidos (véanse las Figuras 34-37).

[0139] Las mediciones intrínsecas de velocidad de disolución de la Forma A en pH 1,0 y programas de SGF que, dentro de 5 min, aproximadamente una concentración de 0,25 podría ser alcanzada mg/ml. Eso indica que, en el estómago, junto con un vaso de agua de 200 ml, se podrían disolver aproximadamente 50 mg de la Forma A (los números son sólo indicativos).

[0140] Además, los experimentos IDR muestran que la Forma A se mantiene estable cuando se suspendió en agua, SGF, y pH 1,0 tampón acuoso. Con base en esos resultados, no se esperaría que tuviera lugar ninguna conversión en el estómago.

[0141] En varios casos, los resultados fueron contrarios a la intuición. Estos resultados se relacionaron con (1) la velocidad de disolución del compuesto a 25°C es mayor en comparación con la de 37°C (en los casos de Forma A en agua y tampón de pH 6,5 - durante los primeros 3-4 min - y de Forma B en tampón de pH 6,5 - en todo el rango),

mientras que se espera que la IDR a 37°C sea la más alta; y (2) la IDR de la Forma A es más alta en comparación con la de la Forma B, a un tampón de pH 6,5, mientras que se esperaría lo contrario sobre la base de la estabilidad relativa de las Formas A y B. Se realizaron una serie de experimentos: (a) se midieron los IDR de las Formas A y B (en un solo duplicado) en agua a 25°C y en tampón de pH 6,5 a 25°C y 37°C; y (b) los IDR de la Forma A se midieron por triplicado en agua y tampón de pH 6,5 a 25°C. Los resultados de estos experimentos adicionales se representan en las Figuras 38-42.

[0142] Con respecto a la primera observación (IDR de la Forma A superior a 25°C en comparación con la a 37°C), los siguientes comentarios se pueden hacer:

[0143] Figura 30: El IDR de la Forma A en agua a 25°C parece ser más alto durante los primeros 3 minutos. Una posibilidad para este resultado es el desprendimiento de un grano de tableta, que se suma a la concentración. A partir de entonces, las concentraciones de ambas Formas A y B son más altas a 37°C, que es lo esperado. Sin embargo, las nuevas mediciones del IDR de la Forma A en agua a ambas temperaturas mostraron una variabilidad considerable (Figuras 38A/B). Una posibilidad para este resultado son las bajas concentraciones, que hacen que la medición sea más sensible a las condiciones de medición.

[0144] Figura 31: De manera similar, los IDRs en tampón de pH 1,0 de ambas formas A y B a 25°C parecen ser más altos, una posibilidad es la separación de los granos de la tableta, como indica el gran aumento en la concentración de (a aproximadamente 1 min) en ambos casos. Las concentraciones superiores a 0,25 mg/ml no se grafican ya que el detector alcanza la saturación aproximadamente en estos valores.

[0145] Las Figuras 32A/B: El IDR de la Forma A en 6,5 tampón de pH a 25°C parece ser más alto que a 37°C para los primeros 4 min, una posibilidad es la separación de los granos de comprimido; después de 4 min, el IDR a 37°C aumenta. Sin embargo, las nuevas mediciones del IDR de la Forma A en tampón de pH 6,5 mostraron que la velocidad era mayor a 37°C en comparación con la de 25°C (Figuras 39A/B). El IDR de la Forma B parece ser mayor a 25°C, sin embargo, la concentración de la Forma B a ambas temperaturas parece ser estable. En una repetición de las mediciones de IDR de la Forma B en tampón de pH 6,5, en la segunda serie de experimentos, los resultados mostraron que el IDR a 37°C era mayor que a 25°C (Figuras 40A/B). Sin embargo, es posible que haya variabilidad en las mediciones, probablemente debido a las bajas concentraciones, que hacen que la medición sea más sensible a las condiciones de medición.

[0146] La observación de que la Forma A pareció disolverse más rápido que la Forma B (Figuras 32A/B) se investigó en una segunda serie de mediciones IDR. En la Figura 41, se grafican todas las mediciones IDR de las Formas A y B a 25°C: la segunda serie de experimentos mostró que después de 3 min, la concentración de la Forma B es la más alta, lo que se esperaba. Antes de los 3 min, se observan grandes aumentos de concentración en varios casos, lo que indica desprendimientos de granos de las tabletas. En las Figuras 42A/B, se trazan todas las mediciones de IDR de las Formas A y B a 37°C: la segunda serie de experimentos mostró que después de aproximadamente 1 min, la concentración de la Forma B era la más alta.

[0147] Se hace notar que, en los casos del IDR de las Formas A y B en agua y tampón de pH 6,5, tanto a 25 como a 37°C, los valores de concentración son muy bajos, haciendo que los valores registrados sean muy sensibles a condiciones de medición. Las mediciones a estas concentraciones tienden a variar en mayor medida en comparación con las mediciones a concentraciones más altas. Estos valores de IDR deben tomarse como indicativos en lugar de absolutos.

[0148] Figuras 33 A/B: El IDR de la Forma A en SGF a 25°C parece ser más alto que a 37°C para los primeros 5 min, posiblemente de desprendimiento de un grano de la tableta en el comienzo de la medición el cual se suma a la concentración. A partir de entonces, los IDR de la Forma A tanto a 25 como a 37°C parecen similares. El IDR de la Forma B es más alto a 37°C que a 25°C, como se esperaba. En tampón de pH 1,0 y SGF, los IDR de ambas Formas A y B y a ambas temperaturas son comparables (ver Figura 31 y Figuras 33A/B). En concentraciones alrededor de 0,3 mg/mL, el detector está cerca de la saturación.

[0149] Figura 34: Diagramas de la creciente concentración de la Forma A vs. tiempo a partir de experimentos IDR a 25°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

[0150] Figura 35: Diagramas de la creciente concentración de la Forma A vs. tiempo a partir de experimentos IDR a 37°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

[0151] Figura 36: Diagramas de la concentración creciente de Forma B vs. tiempo a partir de experimentos IDR a 25°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

[0152] Figura 37: Gráficas de concentración creciente de la Forma B frente al tiempo de experimentos IDR a 37°C en agua y tampones acuosos de pH 1,0, 4,5 y 6,5.

[0153] Para medir la velocidad de disolución del polvo, la prueba solo se realizó en agua para las Formas A y B a

37°C, ya que las solubilidades de las Formas A y B eran lo suficientemente bajas como para permitir la detección.

[0154] En las Figuras 43 A/B, la concentración de las Formas A y B vs. tiempo se representan. En ambos casos, dentro de unos 10 min., la concentración alcanzó un "máximo" y posteriormente la disolución se ralentizó. Entre 10 min y 20 h, la concentración de la Forma A casi se duplicó (de 0,07 a 0,14 mg/ml). Para la Forma B, entre 10 min y 260 min, se observó una disminución de la concentración; a partir de entonces, la concentración se incrementó de nuevo, para alcanzar al final del experimento un valor ligeramente superior en comparación con el de a 10 min. El aumento de concentración podría estar relacionado con la transformación de la Forma B en la Forma D, que se volvió a disolver. Debido a la saturación del detector a aproximadamente 0,3 mg/ml, la concentración máxima de la Forma B no se determinó de manera concluyente.

Fase 2: Identificación de polimorfos

[0155] Los experimentos de cribado polimórfico para brigatinib se lleva a cabo a escala mililitro (ml) usando casi 300 condiciones diferentes y también a escala de microlitros usando casi 200 condiciones diferentes. Se aplicaron seis procedimientos de cristalización diferentes: (1) enfriamiento- evaporación; (2) cristalización evaporativa; (3) exposición al vapor; (4) cristalización por enfriamiento con filtración en caliente; (5) cristalización de choque con adición de antidisolvente; (6) suspensión; (7) difusión de vapor en solución; (8) difusión de vapor sobre sólidos; (9) molienda; (10) termociclado; (11) VT-XRPD; (12) VH-XRPD; (13) DVS; y (14) deshidratación. Una vez que se completaron los experimentos de selección, los materiales se recolectaron y analizaron mediante XRPD e imágenes digitales.

Experimentos de cristalización de enfriamiento- evaporación

[0156] Los experimentos de enfriamiento por evaporación que se muestran en las Tablas 11-14 en la escala µL se realizaron en placas de 96 pocillos, empleando 24 disolventes y mezclas de disolventes diferentes, 2 concentraciones, y 2 perfiles de temperatura. En cada pocillo, se pesaron 4 mg de la Forma A. Luego, se agregó el solvente de cribado para alcanzar una concentración de alrededor de 40 mg/mL o 80 mg/mL. Las placas, con cada pocillo sellado individualmente, se colocaron en un CrystalBreeder™ para experimentar un perfil de temperatura como se describe en la Tabla 10 a continuación. A continuación, las placas se colocaron al vacío y se evaporaron durante varios días a 200 mbar y/o 5 mbar, luego se analizaron mediante XRPD e imágenes digitales. La Forma final obtenida se da en las Tablas 12-14.

Tabla 11: Parámetros de cristalización por enfriamiento- evaporación

Experimento	Perfil T	T ^{final} (°C)	Mantener (min)	Tasa de enfriamiento (°C/h)	T ^{final} (°C)	Envejecimiento (h)
1-48	T1	60	60	1	5	48
49-96, 145-192	T2	60	60	20	5	3
97-144	T3	60	60	1	20	48
193-240	T4	60	60	20	20	3

Tabla 12: Resultados experimentales de cristalización por enfriamiento- evaporación: perfiles T1 y T2

Conc. (mg/mL)	Perfil T 1				Perfil T 2			
	40		80		40		80	
Disolvente	Expt	Forma	Expt	Forma	Expt	Forma	Expt	Forma
terc-Butilo metilo éter	1	A	25	A	49	A	73	A
Acetato de metilo	2	A	26	A	50	A	74	A
Metanol	3	A + H	27	A + H	51	A + H	75	A
Tetrahidrofurano	4	A	28	A	52	A	76	A
Acetonitrilo	5	A	29	A	53	A	77	A
1,2-Dimetoxietano	6	A	30	A	54	A	78	A
Acetato de isopropilo	7	A	31	A	55	A	79	A
1,4-Dioxano	8	A	32	A	56	A	80	A
2-Metoxietanol	9	A + J → A+J	33	A	57	A	81	A
2-Hexanona	10	A	34	A	58	A	82	A
Heptano	11	A	35	A	59	A	83	A
1-Pentanol	12	A	36	A	60	A	84	A
Acetona/diclorometano (50/50)	13	A	37	A	61	A	85	A

ES 2 813 726 T3

(Continuación)

Conc. (mg/mL)	Perfil T 1				Perfil T 2			
	40		80		40		80	
Disolvente	Expt	Forma	Expt	Forma	Expt	Forma	Expt	Forma
Metanol/Cloroformo (50/50)	14	A + H	38	A	62	A + H	86	A
terc-butilo metilo éter/cloroformo (50/50)	15	A	39	A	63	A	87	A
Metanol/Acetonitrilo (50/50)	16	A	40	A	64	A	88	A
Acetonitrilo/Cloroformo (50/50)	17	A	40	A	65	A	89	A
Formato de heptano/etilo (50/50)	18	A	42	A	66	A	90	A
1,4-dioxano/ciclohexano (50/50)	19	A	43	A	67	A	91	A
Agua/Metanol (50/50)	20	A	44	A	68	A	92	A
Ciclohexano/N-Metilpirrolidona (50/50)	21	A	45	A	69	A	93	A
Tetrahidrofurano/N-Metilpirrolidona (50/50)	22	A	46	A	70	A	94	A
1,2,3,4-tetrahidronaftaleno/acetoneitrilo (50/50)	23	A	47	A	71	A	95	A
Clorobenceno/N-Metilpirrolidona (50/50)	24	A	48	A	72	A	96	A

Tabla 13: Resultados experimentales de cristalización por enfriamiento- evaporación: perfil T 3

Conc. (mg/mL)	Perfil en T 3							
	40		80		40		80	
Disolvente	Expt	Forma	Expt	Forma	Expt.	Forma	Expt	Forma
terc-butilo metilo éter	97	A	121	A	145	A	169	A
Acetato de metilo	98	A	122	A	146	A	170	A
Metanol	99	A + H	123	A + H	147	A + H	171	A + H
Tetrahidrofurano	100	A	124	A	148	A	172	A
Acetonitrilo	101	A	125	A	149	A	173	A
1,2-dimetoxietano	102	A	126	A	150	A	174	A
Acetato de isopropilo	103	A	127	A	151	A	175	A
1,4-dioxano	104	A	128	A	152	A	176	A
2-metoxietanol	105	A	128	A	153	A	177	A
2-hexanona	106	A	130	A	154	A	178	A
Heptano	107	A	131	A	155	A	179	A
1-pentanol	108	A	132	A	156	A	180	A
Acetona/diclorometano (50/50)	109	A	133	A	157	A	181	A
Metanol/Cloroformo (50/50)	110	H → A + H	134	N	158	H → A + H	182	H → A + H
terc-butilo metilo éter/cloroformo (50/50)	111	A	135	A	159	A	183	A
Metanol/Acetonitrilo (50/50)	112	A	136	A	160	A	184	A + H
Acetonitrilo/Cloroformo (50/50)	113	A	137	A	161	A	185	A
Formato de heptano/etilo (50/50)	114	A	138	A	162	A	186	A
1,4-dioxano/ciclohexano (50/50)	115	A	139	A	163	A	187	A
Agua/Metanol (50/50)	116	A	140	A	164	A	188	A
Ciclohexano/N-Metilpirrolidona (50/50)	117	A	141	A	165	A	189	A
Tetrahidrofurano/N-Metilpirrolidona (50/50)	118	A + K → A+K	142	A	166	A	190	A
1,2,3,4-tetrahidronaftalona/acetoneitrilo (50/50)	119	A	143	A	167	A	191	A

(Continuación)

		Perfil en T 3							
Conc. (mg/mL)		40		80		40		80	
Disolvente		Expt	Forma	Expt	Forma	Expt.	Forma	Expt	Forma
5	Clorobenceno N-Metilpirrolidona (50/50)	120	A	144	A	168	A	192	A

Tabla 14: Resultados experimentales de cristalización por enfriamiento- evaporación: perfil T 4

		Perfil T 4			
Conc. (mg/mL)		40		80	
Solvente		Expt.	Formar	Expt.	Formar
15	terc-butilo metilo éter	193	A	217	A
	Acetato de metilo	194	A	218	A
	Metanol	195	-	219	A
20	Tetrahidroturano	196	A	220	A
	Acetonitrilo	197	A	221	A
	1,2-dimetoxietano	198	A	222	A
	Acetato de isopropilo	199	A	223	A
25	1,4-dioxano	200	A	224	A
	2-metoxietanol	201	A	225	A
	2-hexanona	202	A	226	A
	Heptano	203	A	227	A
30	1-pentanol	204	A	228	A
	Acetona/diclorometano (50/50)	205	A	229	A
	Metanol/Cloroformo (50/50)	206	H → A + H	230	H → A
	terc-butilo metilo éter/cloroformo (50/50)	207	A	231	A
35	Metanol/Acetonitrilo (50/50)	208	A	232	A
	Acetonitrilo/Cloroformo (50/50)	209	A	233	A
	Formato de heptano/etilo (50/50)	210	A	234	-
	1,4-dioxano/ciclohexano (50/50)	211	A	235	A
40	Agua/Metanol (50/50)	212	A	236	A
	Ciclohexano/N-Metilpirrolidona (50/50)	213	A	237	A
	Tetrahidrofurano/N-Metilpirrolidona (50/50)	214	A	238	A
45	1,2,3,4-tetrahidronaftaleno/acetonitrilo (50/50)	215	A	239	A
	Clorobenceno/N-Metilpirrolidona (50/50)	216	A	240	A

Experimentos de cristalización evaporativa

50 **[0157]** Se emplearon Forma A de Brigatinib y 30 soluciones diferentes. En un vial, se pesaron 20 mg de material y se agregaron 1000 ml del disolvente dado. Después de agitar a ta durante un máximo de 3 horas, los disolventes se evaporaron a ta (a 200 mbar durante 120 h, luego a 5 mbar durante 48 horas). Los sólidos obtenidos se analizaron en seco mediante XRPD e imágenes digitales como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15: Experimentos de cristalización evaporativa

Masa (g)	Disolvente	¿Disuelto?	Forma (XRPD)
19,8	Acetona	N	A
21,4	Ciclohexano	N	A
60 21,7	Acetonitrilo	N	A
23,3	Acetato de isopropilo	N	A
19,4	n-Heptano	N	A
21,7	Ciclohexanona	N	A
19,7	Formiato de etilo	N	A
65 21,3	terc-Butilo metilo éter	N	A

(Continuación)

Masa (g)	Disolvente	¿Disuelto?	Forma (XRPD)	
5	20,6	Cloroformo	Y	A
	19,8	Metanol	Y	A
	21,8	Hexano	N	A
	21,2	Acetato de etilo	N	A
	20,3	Etanol	N	A
10	20,9	2-Butanona	N	A
	21,6	Isopropanol	N	A
	20,8	Éter dimetílico de etilenglicol	N	A
	21,4	2-butanol	N	A
	21,3	1,4-dioxano	N	A
15	20,2	Tolueno	N	A
	20,3	Acetato de butilo	N	A
	19,7	2-hexanona	N	A
	20,8	Anisol	N	A
	20	N,N-Dimetilacetamida	N	A
20	20,2	Diclorometano	Y	A
	20,8	Acetona/Agua (50/50)	N	A + C
	19,8	Ciclohexano/tetrahidrofurano (50/50)	N	A
	20,1	Agua/Metanol (50/50)	N	A
25	20,3	Ciclohexano/1,4-dioxano (50/50)	N	A
	20,4	Agua/Etanol (50/50)	Y	A
	20,5	Ciclohexano/ciclohexanona (50/50)	N	A
	20,3	2,2,4-trimetilpentano/3,3-dimetil-2-butanona (50/50)	N	A
	20,5	Agua/1,2-propanodiol	N	A
30	20,6	Agua/Formamida	N	A
	20,2	Ciclohexanona/cis-decalina	N	A

Experimentos de exposición al vapor

35 **[0158]** La estabilidad de la Forma A a la exposición a vapores de disolvente se investigó en veinte disolventes como se muestra en la Tabla 16. Aproximadamente 20 mg de la Forma A de brigatinib se pesó en viales de 1,8 ml. Los viales se dejaron abiertos y se colocaron en viales cerrados de 40 ml que contenían 2 ml de disolvente. El material se expuso a vapores de disolvente a temperatura ambiente durante dos semanas. Al final del tiempo del experimento, los sólidos se recolectaron húmedos y secos y se analizaron mediante XRPD e imágenes digitales.

40

Tabla 16: Experimentos de exposición al vapor

Forma A peso (mg)	Disolvente	Forma	
45	20,9	Agua	A
	21,5	Acetona	A
	20,8	Acetonitrilo	A
	19,9	n-Heptano	A
	20,7	Acetato de isopropilo	A
50	20	2-metiltetrahidrofurano	A
	21,5	Tetrahidrofurano	A
	20	Metanol	A
	20,5	Etanol	A
	20,8	Isopropanol	A
55	19,5	Isobutanol	A
	19,6	Acetato de metilo	A
	19,6	Acetato de etilo	A
	21,1	Acetato de propilo	A
	21,2	2-butanona	A
60	21,6	Formato de etilo	A
	20,2	terc-butilo metilo éter	A
	20,8	ciclohexano	A

65

Cristalización por enfriamiento con experimentos de filtración caliente

[0159] El método de cristalización por enfriamiento con filtración en caliente incluyó 34 disolventes y mezclas de disolventes. Se prepararon soluciones sobresaturadas agitando suspensiones de brigatinib en 1300 ml de un disolvente o mezcla dados a 60°C durante una hora. Posteriormente, los líquidos se separaron de los sólidos mediante filtración. Las soluciones se colocaron en un instrumento Crystal16™ para experimentar el siguiente perfil de enfriamiento. Las muestras se calentaron a 60°C y se mantuvieron durante 60 min, luego se enfriaron a una velocidad de 1°C/h hasta alcanzar los 5°C. A continuación, las muestras se mantuvieron a esa temperatura durante 48 horas. En cada experimento, no se observó precipitación al final del perfil térmico. Los disolventes se evaporaron a 200 mbar durante 104 horas y a 5 mbar durante 70 horas. En varios casos, la evaporación a 5 mbar continuó durante aproximadamente 400 horas, mientras que en algunos otros casos no se obtuvo rendimiento después de la evaporación del disolvente. Todos los sólidos obtenidos fueron analizados por XRPD e imagen digital. La Tabla 17 proporciona las condiciones de cristalización aplicadas y las correspondientes formas sólidas obtenidas.

Tabla 17: Cristalización por enfriamiento con experimentos de filtración en caliente

Solvente	Conc. De suspensión (mg/mL)	¿Suspensión a 60°C?	¿Sólido después del ciclo térmico?	Forma (XRPD)
Metanol/acetoniitrilo	86	N	N	A
Acetona/Agua	45	Y	N	A + C
Acetonitrilo/Cloroformo	67	N	N	A
Ciclohexano/tetrahidrofurano	23	Y	Y	A
terc-butilo metilo éter/1,2-propanodiol	31	Y	N	A
Acetato de isoamilo/cloroformo	46	N	N	A
Éter isopropílico/Dietoximetano	22	Y	N	-
2,2,4-trimetilpentano/isopropil éter	21	Y	N	-
Agua/Metanol	45	Y	N	A + C
Ciclohexano/1,4-dioxano	21	Y	N	A
Agua/Etanol	131	Y	N	A
Ciclohexanona/tetrahidrofurano	43	Y	N	A
Agua/1,4-dioxano	66	Y	Y	A + C
Éter isopropílico/p-xileno	19	Y	N	A
Ciclohexano/ciclohexanona	19	Y	N	A
2,2,4-trimetilpentano/pinacolona	25	Y	N	Am
Ciclohexano/cis-decahidronaftaleno	23	Y	N	-
Agua/acetato de isopropilo	22	Y	N	A
Agua/1,2-propanodiol	24	Y	N	A -
Agua/Formamida	22	Y	N	
n-heptano/p-xileno	26	Y	N	-
2,2,4-trimetilpentano/mesitileno	24	N	N	-
cis-decahidronaftaleno/metilciclohexano	18	Y	N	-
2,2,4-trimetilpentano/cis-decahidronaftaleno	26	Y	N	-
p-xileno/anisol	23	Y	N	A
n-nonano/1-octanol	22	Y	N	
acetato de n-amilo/1-octanol	20	Y	N	A
1,2,3,4-tetrahidronaftaleno/cumeno	21	Y	N	A
Ciclohexanona/cis-decahidronaftaleno	23	Y	N	A
Cumeno/cis-decahidronaftaleno	21	Y	N	-
Anisol/nitrobenceno	44	Y	N	A
Ciclohexanona/N-metilo-2-pirrolidona	87	Y	N	A
Diacetato de etilenglicol/Bis (2-metoxi etilo) éter	25	Y	N	A
Ciclohexanona/nitrobenceno	22	Y	N	A

Cristalización por choque con adición de antidisolvente

[0160] En los experimentos de cristalización por choque, se aplicaron 34 condiciones de cristalización diferentes, utilizando 6 disolventes diferentes y 24 anti-solventes (ver Tabla 17). Los experimentos de adición de antidisolvente se llevaron a cabo en el futuro. Para cada disolvente se preparó una solución madre, siendo la concentración de

brigatinib en cada caso la que se alcanzó a la saturación a temperatura ambiente después de equilibrar durante 24 horas antes de filtrar.

[0161] Para cada experimento, se añadió el anti-disolvente a cada vial de disolvente, con un disolvente a la proporción de anti-disolvente de 1:0,25. En los casos en los que no hubo precipitación, esta relación se incrementó a 1:1, y si nuevamente no se produjo precipitación la relación se incrementó a 1:4, con un tiempo de espera de 60 minutos entre las adiciones (hasta la tercera adición) y 35 minutos entre la tercera y la cuarta adición. Cuando no se produjo cristalización o no precipitaron suficientes sólidos para la separación, las muestras se mantuvieron a 5°C durante 17 horas. Los sólidos precipitados se separaron de los líquidos mediante centrifugación y decantación. Cuando no se pudo aplicar la decantación, el líquido se eliminó cuidadosamente utilizando pipetas de Pasteur. Los sólidos se secaron a 200 mbar durante 17 horas y se analizaron mediante XRPD e imágenes digitales. En los casos en los que no se produjo precipitación, los disolventes se evaporaron a 200 mbar durante 17 horas antes de reducir el vacío a 5 mbar. Todos los sólidos obtenidos fueron analizados por XRPD e imagen digital. Las placas de medición que contienen el sólido final se almacenaron a temperatura ambiente durante 5 semanas. La forma sólida se evaluó de nuevo mediante XRPD. Las flechas en la Tabla 18 indican si la forma cambió durante el almacenamiento.

Tabla 18. Cristalización por choque con experimentos de adición de antidisolvente

Solvente	Vol (µL)	Antidisolvente	Relación S: AS hacia adelante (1:x)	Precipitación	Forma (XRPD)
Cloroformo	150	terc-butilo metilo éter	4	si	A + G (húmedo), A (seco, ML*)
Metanol	900	Acetonitrilo	4	No	A
Acetona	7400	Agua	4	No**	-
Cloroformo	150	Acetonitrilo	1	si	G (húmedo) → A, A (seco, ML*)
Ciclohexano	7400	Tetrahidrofurano	4	No**	-
terc-butilo metilo éter	7400	1,2-propano diol	4	No**	-
Éter diisopropílico	7400	Diethoxymene	4	No**	-
2,2,4-trimetilpentano	7400	Éter isopropílico	4	No**	-
Metanol	900	Agua	4	No	RE****
1,4-dioxano	3900	Ciclohexano	4	No	A
Etanol	4900	Agua	4	No	A + H
Tetrahidrofurano	3900	Ciclohexanona	4	No	A
n-heptano	7400	Ciclohexano	4	No**	-
1,4-dioxano	3900	Agua	4	No	A + H
Ciclohexano	7400	Ciclohexanona	4	No**	-
3,3-dimetilo-2-butanona	7400	2,2,4-trimetilpentano	1	Si**	-
Ciclohexano	7400	Cis decahidronaftaleno	1***	No**	-
acetato de soprofia	7400	Agua	4	No**	-
1,2-propanodiol	7400	Agua	4	No**	-
Formamida	7400	Agua	4	No**	-
n-heptano,	7400	P-Xileno	4	No**	-
Cis decahidronaftaleno	7400	Metilciclohexano	4	No**	-
2,2,4-trimetilpentano	7400	Cis decahidronaftaleno	4***	No**	-
Anisol	7400	P-Xileno	4	No	A
1-octanol	7400	n-nonano	4***	No	A
1-octanol	7400	Acetato de N-amilo	4	No	A
1,2,3,4-tetrahidro naftaleno	7400	Cumeno	4	No**	-
Ciclohexanona	7400	Cis-Decahidronaftaleno	4***	No	A
Acetato de N-amilo	7400	Diacetato de etilenglicol	4	No**	-
Cumeno	7400	Cis-decahidro naftaleno	4***	No**	-
Acetato de isoamilo	7400	Nitrobenzeno	4	No**	-
Anisol	7400	Nitrobenzeno	4	No**	-
Ciclohexanona	7400	N-metilo-2-pirrolidona	4	No**	-

(Continuación)

5	Solvente	Vol (µL)	Antidisolvente	Relación S: AS hacia adelante (1:x)	Precipitación	Forma (XRPD)
10	Eiacetato de etilenglicol	7400	Bis(2-metoxi etilo) éter	4	No**	-
	* ML = De licor madre; ** Sin rendimiento; *** Se aplicaron dos adiciones; **** Cristal único extraído de líquido					

Experimentos para suspensión

15 **[0162]** Un total de 68 experimentos en suspensión espesa se realizaron con brigatinib tanto a temperatura ambiente (20°C) y 40°C, usando 34 disolventes. En todos los casos se utilizó un volumen de disolvente de 250 µl. Las pastas se agitaron durante dos semanas. Al final del tiempo de suspensión, los viales se centrifugaron y se separaron los sólidos y los líquidos madre. Los sólidos se analizaron en húmedo y en seco mediante XRPD e imágenes digitales. A
20 continuación, las placas de medición se almacenaron en condiciones ambientales durante 3-4 semanas y se obtuvo otro XRPD del sólido, cualquier cambio de forma se indica con una flecha. Las tablas 19a y 19b resumen las condiciones experimentales y las formas sólidas obtenidas

Tabla 19a: Experimentos con suspensión a 20°C

25	Masa (mg)	Solvente	Conc, (mg/ML)	Forma húmeda (XRPD)	Forma seca (XRPD)
	22,6	Formiato de etilo	90,4	A	A
	22,4	terc-butilo metilo éter	89,6	A	A
30	26,3	Acetona	105,2	A	A
	23,8	Acetato de metilo	95,2	A	A
	22,6	Cloroformo*	90,4	-	A + E
	19,5	Metanol	78	A	A
	23,9	Tetrahidrofurano	95,6	A	A
35	19,2	Hexano	76,8	A+L → A+L	A+L → A+L
	19,9	Acetato de etilo	79,6	A	A
	20,5	Etanol	82	A	A
	23,0	Ciclohexano	92	A	A
	20,5	Acetonitrilo	82	A	A
40	20,9	2-propanol	83,6	A	A
	24,0	1,2-dimetoxi etano	96	A	A
	20,8	Acetato de isopropilo	83,2	A	A
	20,0	Heptano	80	A+L → A+L	A
45	25,8	2-butanol	103,2	A	A
	24,6	Agua	98,4	A	A
	23,3	Metilciclohexano	93,2	A+L → A+L	A
	18,4	1,4-dioxano	73,6	A	A
	18,6	Acetato de N-propilo	74,4	A	A
50	21,7	Isobutanol	86,8	A	A
	23,9	Tolueno	95,6	A	A
	24,0	Isobutilactas	96	A	A
	23,3	2-metoxietanol	93,2	A	A
	24,9	acetato de n-butilo	99,6	A	A
55	26,6	2-hexanona	106,4	A	A
	19,1	Clorobenceno	76,4	A	A
	18,9	2-etoxietanol	75,6	A	A
	24,8	1-pentanol	99,2	A	A
60	21,2	m-xileno	84,8	A	A
	19,7	Cumeno	78,8	A	A
	23,2	N,N-dimetilformamida	92,8	A	A
	18,5	Anisol	74	A	A
	* En este experimento, los sólidos se disolvieron después de 14 días				

65

Tabla 19b: Experimentos de suspensión a 40°C

Masa (mg)	Solvente	Conc. (mg/ML)	Forma húmeda (XRPD)	Forma seca (XRDP)	
5	33,8	Formiato de etilo	135,2	A	A
	33,9	terc-butilo metilo éter	135,6	A	A
	35,8	Acetona	143,2	A	A
	34,9	Acetato de metilo	139,6	A	A
	35,9	Cloroformo*	143,6	-	A + E
10	33,3	Metanol	133,2	A	A
	37,6	Tetrahidrofurano	150,4	A	A
	33,6	Hexano	134,4	A	A
	31,6	Acetato de etilo	126,4	A	A
	33,2	Etanol	132,8	A	A
15	31,5	Ciclohexano	126	A	A
	36,5	Acetonitrilo	146	A	A
	35,9	2-propanol	143,6	A	A
	37,7	1,2-dimetoxi etano	150,8	A	A
20	37,1	Acetato de isopropilo	148,4	A	A
	32,9	Heptano	131,6	A	A
	41,3	2-butanol	165,2	A	A
	32,2	Agua	128,8	-	A
	32,0	Metilciclohexano	128	A	A
25	36,4	1,4-dioxano	145,6	A	A
	37,9	Acetato de N-propilo	151,6	A	A
	36,1	Isobutanol	144,4	A	A
	30,3	Tolueno	121,2	A	A
30	33,7	Acetato de isobutilo	134,8	A	A
	31,0	2-metoxietanol	124	A	A
	34,1	acetato de n-butilo	136,4	A	A
	33,5	2-hexanona	134	A	A
	35,9	Clorobenceno	143,6	A	A
35	33,2	2-etoxietanol	132,8	A	A
	39,2	1-pentanol	156,8	A	A
	33,2	m-xileno	132,8	A	A
	41,1	Cumeno	164,4	A	A
	34,1	N,N-dimetilformamida	136,4	A	A
40	33,3	Anisol	133,2	A	A

* En este experimento, los sólidos se disolvieron después de 14 días

[0163] En un segundo conjunto de experimentos de suspensión, se pesaron las mismas cantidades de Forma A y Forma B en viales de 1,8 ml y se cargaron con una barra de agitación. Después de la adición del disolvente, las suspensiones se colocaron a 25°C y 50°C, en la agitación. El material de las suspensiones se muestreó en los puntos de tiempo de 2, 4 y 14 días (muestreo del mismo vial por disolvente y por temperatura). Estos materiales se analizaron en húmedo mediante XRPD e imágenes digitales. Como se ve en la Tabla 20, la Forma B se convirtió en la Forma A en todos los solventes orgánicos y en agua a 37°C. El muestreo después de 2 y 4 días en agua a 25°C mostró que los sólidos eran una mezcla de la Forma A y la Forma D heptahidratada. Esta observación indicó que la Forma B se convirtió en la Forma D en un ambiente acuoso y que la Forma A permaneció estable. En la toma de muestras en el decimocuarto día, solamente la Forma A estaba presente, lo que indica su mayor estabilidad en el agua, en comparación con la Forma D.

Tabla 20: Experimentos con suspensión

Peso (mg) Forma A/B	Solvente	2 días		4 días		2 semanas	
		25°C	60°C	25°C	60°C	25°C	60°C
55	15 A	Agua	A + D	A	A + D	A	A
60	16,5 A	n-heptano	A	A	A	A	A
	17 A	1-butanol	A	A	A	A	A
	18 A	Metanol	A	A	A	A	A
	18,5 A	Acetona	A	A	A	A	A
65	28,7 B	Agua	A	A	A	A	A
	34,7 B	n-heptano	A	A	A	A	A

(Continuación)

Peso (mg) Forma A/B	Solvente	2 días		4 días		2 semanas	
		25°C	60°C	25°C	60°C	25°C	60°C
27,4 B	1-butanol	A	A	A	A	A	A
28,4 B	Metanol	A	A	A	A	A	A
27,6 B	Acetona	A	A	A	A	A	A

10 Difusión de vapor en experimentos de solución

[0164] Para la difusión de vapor en experimentos de soluciones, soluciones saturadas de brigatinib fueron expuestas a vapores de antidisolvente a temperatura ambiente durante dos semanas. Se transfirió una alícuota de solución saturada a un vial que se dejó abierto y se colocó en un recipiente cerrado con antidisolvente (ver Tabla 20). Después de dos semanas, se evaluó la formación de sólidos de las muestras. Cuando había sólidos presentes, los líquidos se separaron de los sólidos, que luego se secaron a vacío total. En los casos en los que no se observó precipitación, los disolventes se colocaron durante la noche a 5°C para promover la precipitación. Si no había sólidos presentes, los líquidos se evaporaron a 200 mbar durante 75 horas o, si todavía no había sólidos, los líquidos se evaporaron adicionalmente a 10 mbar durante un máximo de 10 días. Todos los sólidos obtenidos se analizaron en seco mediante XRPD e imágenes digitales. La Tabla 21 proporciona las condiciones experimentales y las correspondientes formas sólidas obtenidas.

Tabla 21: Experimentos de difusión de vapor en solución

Solvente	Volumen (µL)	Antidisolvente	¿Sólido después de 2 semanas?	Forma (XRPD)
Anisol	8000	Nitrobenzeno	N	A
P-Xileno	30000	Anisol	N	A
Éter diisopropílico*	5000	Dietoximetano	N	-
Acetato de isopropilo	40000	Agua	N	A
Ciclohexanona	40000	Cis-decahidronaftaleno	N	A
Ciclohexanona	40000	N-metilo-2-pirrolidona	N	A
Formato de etilo	8000	n-hexano	N	A
Formato de etilo	8000	Ciclohexano	N	A
Formato de etilo	8000	2,2,4-trimetilpentano	N	A
Formato de etilo	8000	n-heptano	N	A
Tetrahidrofurano	40000	Ciclohexanona	N	A
Éter dimetílico de etilenglicol	8000	n-pentano	N	A
Éter dimetílico de etilenglicol	8000	2-metilpentano	N	A
Éter dimetílico de etilenglicol	8000	n-hexano	N	A
Éter dimetílico de etilenglicol	8000	Ciclohexano	N	A
Éter dimetílico de etilenglicol	8000	n-heptano	N	A
Diacetato de etilenglicol *	8000	Bis(2-metoxietil) éter	N	-
n-Nonano *	40000	1-octanol	N	-
1,2,3,4-tetrahidro naftaleno *	8000	Cumeno	N	-
D oxano, 1,4-(Extra seco)	2000	Ciclohexano	N	A
Acetato de isoamilo *	4000	Nitrobenzeno	N	A
n-heptano	40000	P-Xileno	N	A
Cis-decahidronaftaleno	8000	Metilciclohexano	N	Am
2,2,4-trimetilpentano	8000	Cis-decahidronaftaleno	N	A
1,2-propanodiol *	8000	terc-butilmetiléter	N	-
1,2-propanodiol *	8000	Agua	N	-
Acetato de N-amilo	8000	1-octanol	N	A
Acetato de N-amilo *	8000	Diacetato de etilenglicol	N	-
Etanol	2000	Agua	N	A
Metanol	600	Agua	Y	A
Acetona*	8000	Agua	N	-
Cloroformo*	200	terc-butilmetiléter	N	-
Cloroformo*	200	Acetonitrilo	Y	-
Cumeno	8000	Cis-decahidronaftaleno	N	A

* Sin rendimiento después de la evaporación

Difusión de vapor en experimentos de sólidos

[0165] Para la difusión de vapor sobre experimentos de sólidos, brigatinib amorfo se preparó mediante molienda del material de partida durante 4 horas. Los viales que contenían el brigatinib amorfo se dejaron abiertos y se colocaron en viales cerrados de 40 ml que contenían 2 ml de disolvente (ver Tabla 21). El brigatinib amorfo se expuso a vapores de disolvente a temperatura ambiente durante dos semanas. Al final del tiempo del experimento, los sólidos se recolectaron húmedos y secos y se analizaron mediante XRPD e imágenes digitales. Para las condiciones de cristalización aplicadas y las correspondientes formas sólidas obtenidas, consulte la Tabla 22.

Tabla 22. Difusión de vapor sobre sólidos

Solvente	Peso (mg)	¿Sólidos después de 2 semanas?	Forma húmeda (XRPD)	Forma seca (XRPD)
Éter etílico	30,7	Y	A	A
N-pentano	34,8	Y	A	A
Diclorometano	30,1	N	-	Am
Formiato de etilo	29,8	Y	A	A
terc-Butilmetilo éter	30,5	Y	A	A
Acetona	33,7	Y	A	A
Acetato de metilo	31,2	Y	A	A
Cloroformo	28,6	N	-	A + Am
Metanol	27,6	Y	A	A
Tetrahidrofurano	31,7	Y	A	A
Hexano	29,3	Y	A	A
Acetato de etilo	35,9	Y	A	A
Etanol	30,7	Y	A	A
2-butanona	28,8	Y	A	A
Ciclohexano	29,2	Y	A	A
Acetonitrilo	29,1	Y	A	A
2-propanol	29,8	Y	A	A
1,2-dimetoxi etano	36,1	Y	A	A
Acetato de isopropilo	30,3	Y	A	A
1-propanol	30,1	Y	A	A
Heptano	39,1	Y	A	A
2-butanol	29,7	Y	A	A
Metilciclohexano	29,9	Y	A	A
Acetato de N-propilo	34,8	Y	A	A
1,4-dioxano	35,1	Y	A	A
Isobutanol	31,3	Y	A	A
Tolueno	37,5	Y	A	A
Acetato de isobutilo	33,1	Y	A	A
1-butanol	38,1	Y	A	A
Agua	37,6	Y	A	A + B + C
acetato de n-butilo	35,4	Y	A	A
2-hexanona	31,9	Y	A	A
Clorobenceno	33,8	Y	A	A
2-etoxietanol	32,0	Y	A	A

Experimentos de molienda asistida por disolvente

[0166] En experimentos de molienda asistida por disolvente, se añadió una pequeña cantidad de disolvente a brigatinib sólido que había sido molido mecánicamente en un vial de acero inoxidable que contiene 2 bolas de molienda de acero inoxidable. De esta manera, se investigaron 17 disolventes diferentes. Típicamente, se pesó 30 mg de material de partida en el vial de molienda y 10 µL de disolvente se añadió al vial. Los experimentos de molienda se realizaron a 30 Hz durante 60 min. Posteriormente, las muestras fueron recolectadas y analizadas (húmedas) por XRPD e imágenes digitales. Para las condiciones de cristalización aplicadas y las correspondientes formas sólidas obtenidas, consulte la Tabla 23.

Tabla 23: Experimentos de molienda asistida por solvente

Disolvente	Peso (mg)	Volumen (µL)	Forma (XRPD)
Etanol	30,7	10	A
Ciclohexano	30,8	10	A
Acetonitrilo	34,1	10	A
2-propanol	35,0	10	A
Éter dimetílico de etilenglicol	31,5	10	A
Acetato de isopropilo	30,3	10	A
n-heptano	32,1	10	A
Agua	32,5	10	A
1,4-dioxano	32,0	10	A
Isobutanol	31,5	10	A
Tolueno	31,8	10	A
Acetato de butilo	33,0	10	A
2-hexanona	30,7	10	A
Clorobenceno	30,8	10	A
Acetona	30,3	10	A
Cumeno	31,0	10	A
Anisol	31,8	10	A

Experimentos de termociclado

[0167] Se prepararon un total de 33 suspensiones y 1 solución (cloroformo) de material de partida en disolventes a temperatura ambiente. Las mezclas se colocaron en un Crystal16™ para experimentar el siguiente perfil de temperatura:

1. Calentar a una velocidad de 5°C/h hasta alcanzar los 40°C, con agitación (500 rpm)
2. Enfriar a una velocidad de 5°C/h hasta 5°C, con agitación (200 rpm)
3. Envejecimiento durante 30 min a 5°C
4. Repetir 8 ciclos

[0168] Una vez completado el programa de ciclos, los sólidos se separaron de los líquidos madre por centrifugación, se secaron bajo 200 mbar durante 48 horas (2-etoxietanol durante 283 horas) y se analizaron por XRPD e imagen digital. Para las condiciones de cristalización aplicadas y las formas sólidas obtenidas correspondientes, consulte la Tabla 24. La forma sólida (o mezcla) que sigue a la flecha (→) se obtuvo al volver a medir por XRPD después de almacenar las placas de medición en condiciones ambientales durante 5 semanas.

Tabla 24: Experimentos de termociclado

Disolvente	Peso (mg)	Volumen (µL)	¿Sólidos después del último ciclo?	Forma seca (XRPD)	Forma líquido madre (XRPD)
Formato de etilo	20,5	750	Y	A	-
terc-butilmetiléter	20,1	750	Y	A	-
Acetona	20,0	750	Y	A	-
Acetato de metilo	21,9	750	Y	A	-
Cloroformo	173,3	400	Y	A	A + G
Metanol	20,6	500	N	A	-
Tetrahidrofurano	20,6	750	Y	A	A
Hexano	20,4	750	Y	A	-
Acetato de etilo	22,0	750	Y	A	-
Etanol	19,2	750	Y	A	A
Ciclohexano	19,8	750	Y	A	-
Acetonitrilo	19,8	750	Y	A	-
Isopropanol	21,4	750	Y	A	-
Éter dimetílico de etilenglicol	23,4	750	Y	A	-
Acetato de isopropilo	20,0	750	Y	A	-

(Continuación)

	Disolvente	Peso (mg)	Volumen (µL)	¿Sólidos después del último ciclo?	Forma seca (XRPD)	Forma líquido madre (XRPD)
5	n-heptano	19,2	750	Y	A	A + L → A
	2-butanol	17,9	750	Y	A	-
	Agua	21,7	750	Y	A	-
	Metilciclohexano	18,9	750	Y	A	-
10	1,4-dioxano	21,7	750	Y	A	-
	Acetato de propilo	23,7	750	Y	A	-
	Isobutanol	21,3	750	Y	A	A
	A luene	20,5	750	Y	A	-
15	Aceta de isobutilo	21,0	750	Y	A	-
	2-metoxietanol	56,5	750	Y	A	A
	Acetato de butilo	18,9	750	Y	A	-
	2-Hexanona	22,1	750	Y	A	-
	Clorobenceno	20,0	750	Y	A	A
20	2-Etoxietanol	20,1	750	N	A	-
	1-Pentanol	19,4	750	Y	A	A
	m-Xileno	20,4	750	Y	A	-
	- Cumeno	19,7	750	Y	A	-
	N,N-dimetilformamida	20,0	750	Y	A	A
25	Anisol	18,8	750	Y	A	A

Experimentos de XRPD de temperatura variable

30 [0169] Se recopilaron datos para las Formas A, B, C y D casi inmediatamente después de alcanzar la temperatura diana (dentro de aproximadamente 10 min).

35 [0170] Para la Forma A, las temperaturas usadas en el experimento fueron 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 160, 170, 180, 190, y 200°C. La recolección de datos duró 20 minutos por temperatura y el tiempo de estabilización entre ellos fue de 10 minutos. Los datos de XRPD de temperatura variable recopilados para la Forma A no revelaron ninguna transformación de fase. Los únicos cambios máximos observados se atribuyeron a la expansión térmica.

40 [0171] Para la Forma B, las temperaturas utilizadas en el experimento fueron 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 180 y 190°C. La recolección de datos duró 45 minutos por temperatura y el tiempo de estabilización entre ellos fue de 10 minutos. A 150°C, se observó una conversión parcial a la Forma A y a 155°C se completó la conversión. A partir de entonces, la Forma A permaneció estable durante el resto del perfil de temperatura.

45 [0172] Para la forma C, las temperaturas utilizadas en el experimento fueron 25, 40, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190 y 200°C. La recopilación de datos duró 40 minutos por temperatura y el tiempo de estabilización intermedio fue de 10 minutos. La forma C es inestable a temperaturas superiores a 25°C. En la primera medición, el material ya se había convertido parcialmente en la Forma B deshidratada. Posteriormente, las transformaciones de la forma sólida se parecieron a las observadas en los experimentos de VT-XRPD de la Forma B, con la diferencia de que se inició la transformación de la Forma B en la Forma A ya a 120°C. La conversión se completó aunque a la misma temperatura (155°C). De nuevo, no se observó transición de fase al enfriar.

50 [0173] Para la Forma D, las temperaturas utilizadas en el experimento fueron 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190, y 200°C. La recolección de datos duró 10 min para temperaturas de 25-85°C con un tiempo de estabilización de 1 min, y 40 min para temperaturas de 100-25°C con un tiempo de estabilización de 10 min. El XRPD de temperatura variable confirmó que la Forma D heptahidratada es inestable a temperaturas superiores a 25°C. De hecho, después de la primera medición, la Forma D ya se había convertido (parcialmente) en la Forma C hidratada (a 35°C) y en la Forma B deshidratada a 45°C. A partir de entonces, las transformaciones en forma sólida se parecieron a las observadas en los experimentos de VT-XRPD de Forma C: Forma B convertida (parcialmente) en Forma A a 120°C. La conversión se completó a 150°C. No se observó transición de fase al enfriar.

Experimentos de humedad-XRPD variable

60 [0174] La humedad relativa se aumentó de la cantidad de partida, traída hasta el máximo, después se secó de nuevo al valor mínimo. El tiempo de recolección de datos fue de 41 min en cada paso, comenzando después del equilibrio de la humedad relativa.

65 [0175] Para la Forma A, los patrones de XRPD recogidos de la Forma A no mostraron ninguna transición de fase, ni

en 30 ni en 60°C. Sólo se observaron algunos cambios de pico menores, pero claros, del orden de $0,03^{\circ}2\theta$ en picos específicos, comenzando con aproximadamente 60% de HR. Los cambios de picos fueron reversibles a una HR de aproximadamente el 30%. A continuación, se expuso una muestra de la Forma A a una humedad relativa del 80% durante 15 h. Los cambios de picos se habían producido después de 90 min, y la extensión de los cambios permaneció constante durante la exposición al 80% de HR durante 15 h. Al volver al 10% de HR, los picos cambiaron a su posición original. Para investigar la cantidad de agua adsorbida, se expuso una nueva muestra de la Forma A durante 2 horas al 80% y se midió un TGMS de esta muestra. El termograma TGMS mostró una pérdida de masa del 0,35% correspondiente a 0,1 moléculas de agua.

[0176] Para la Forma B, la humedad relativa se midió a 30°C. Los valores % de HR medidos fueron 10, 30, 50, 60, 65, 70, 75 y 80%. Tras la sorción, la Forma B se convierte en la Forma C hidratada, comenzando con aproximadamente 65% de HR. Al 80% de HR, se completó la conversión a la Forma C. Tras la desorción, la forma C se deshidrata a la forma B, comenzando con aproximadamente un 30% de humedad relativa. Al 10% de HR, se completó la conversión a la Forma B.

[0177] Para la Forma C, un hidrato, la humedad relativa se midió a 30°C. El experimento se realizó comenzando con la HR máxima y se deshidrató, luego se rehidrató de nuevo hasta el valor máximo. Los valores % de HR medidos fueron 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60 y 80%. Tras la desorción, la Forma C se deshidrató a la Forma B, comenzando con aproximadamente un 25% de HR. Al 10% de HR, se completó la conversión a la Forma B. Tras la sorción, la Forma B se convirtió en la Forma C, comenzando con aproximadamente 60% de HR. Al 80% de HR, se completó la conversión a la Forma C. Los resultados son consistentes con los correspondientes experimentos de la Forma B.

[0178] Para la Forma D, un hidrato, la humedad relativa se midió a 30°C. El experimento se realizó comenzando con la HR máxima y se deshidrató, luego se rehidrató de nuevo hasta el valor máximo. Los valores % de HR medidos fueron 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60 y 80%. A pesar de los intentos de tener la Forma D recién preparada, incluso las primeras mediciones al 80% de HR mostraron que el sólido ya se había transformado parcialmente en la Forma C. Posteriormente, el sólido se transformó en la Forma C hidratada y finalmente en la Forma B anhidra, como ya se ha observado en las mediciones de VH-XRPD de las Formas B y C. Tras la desorción, la Forma D heptahidratada se convirtió en la Forma C hidratada. La Forma C se deshidrató en la Forma B, comenzando con aproximadamente 20% de HR. Al 10% de HR, se completó la conversión a la Forma B. Tras la sorción, la Forma B se convirtió en la Forma C, comenzando con aproximadamente un 40% de HR. Al 80% de HR, se completó la conversión a la Forma C. El sólido no se hidrató a la Forma D ya que una humedad relativa del 80% no es suficiente; para la conversión a la Forma D, se puede emplear una exposición a una humedad relativa del 95%.

35 Experimentos de sorción de vapor dinámico

[0179] En tres experimentos de DVS, la humedad relativa se varió como sigue:

Expt. 1: 5% → 95% → 65% HR

Expt. 2: 5% → 95% → 5% HR

Expt. 3: 5% → 95% HR

Expt. 4: 0% durante 6 h → 5% durante 1 h → 15% durante 1 h → 25-85% gradiente de más de 2 h → 95 para 5 h HR

[0180] Para Expt. 1, durante la sorción, la Forma B adsorbió la masa de agua correspondiente a 2,26 moléculas de agua entre 45 y 95% de HR, como se muestra en la Figura 44. Tras la desorción a 65% de HR, la masa de agua ganada permaneció casi constante. La medición de XRPD del sólido mostró que era la Forma C hidratada. La masa de agua adicional ganada se puede atribuir a la adsorción en la superficie del material.

[0181] Para Expt. 2, durante la sorción, se observó una ganancia de masa de agua en dos pasos, como se muestra en la Figura 45. En el primer paso, entre 45 y 85% de HR, se observó un cambio de masa del 6,45% correspondiente a 2,1 moléculas de agua. Los datos son consistentes con la forma C hidratada que se forma en esta etapa. En el segundo paso, entre el 85% y el 95% de HR, se alcanzó un cambio total de masa del 16,7%. Se observó un aumento de masa adicional del 17,4% al 85% de HR durante la desorción. La ganancia de masa creciente durante la desorción indica que no se alcanzó el equilibrio en una hora al 95% de HR, y la adsorción de agua continuó al menos hasta el 85% de HR, durante la disminución de la humedad. El cambio máximo de masa correspondió a 5,6 moléculas de agua. Los datos son consistentes con la Forma D heptahidratada que se forma (parcialmente) a la HR máxima. Durante la desorción en dos etapas, el cambio de masa fue aproximadamente estable hasta aproximadamente el 75% de HR y, a partir de entonces, se redujo a aproximadamente el 5,2%. El último cambio de masa correspondió a alrededor de 1,7 moléculas de agua. En esta etapa, los datos coincidían con la formación de la Forma C hidratada. Posteriormente, y hasta aproximadamente un 25% de HR, la masa ganada disminuyó al 4,2%, correspondiente a 1,4 moléculas de agua. Los datos concuerdan con una mezcla de la Forma C hidratada con la Forma B anhidra que se forma. A partir de entonces, el agua ganada se perdió en un paso, entre el 25% y el 15% de HR. La XRPD del material al final del

ciclo de sorción-desorción mostró que era una mezcla de Formas B y C.

[0182] Para Expt. 3, el DVS indicó una adsorción de agua en dos pasos como se muestra en la Figura 46. El cambio de masa durante el primer paso (entre 45-85% de HR) fue del 5,59% correspondiente a 1,8 moléculas de agua. El cambio total de masa al 95% de HR fue del 15,88% correspondiente a 5,15 moléculas de agua. La medición de XRPD del sólido después del ciclo mostró que se trataba de las Formas B + C.

[0183] Para Expt. 4, las desviaciones entre los valores medidos de ganancia o pérdida de masa de agua y las correspondientes moléculas de agua esperadas pueden atribuirse al hecho de que las mediciones se realizaron antes de alcanzar el equilibrio de un evento. Por lo tanto, en este experimento, se modificó el perfil de humedad relativa para investigar el impacto de un mayor tiempo de equilibrio en cada paso. Como se ve en la Figura 47, el cambio máximo de masa fue del 22,2% correspondiente a 7,2 moléculas de agua. El patrón XRPD del material después del ciclo fue Formas C+D.

15 Estudios de hidratación de las Formas A y B

[0184] Se realizó la suspensión de las Formas A y B (por separado) a temperatura ambiente en agua, tampón de HCl de pH 1,0 (0,1 N HCl) y SGF (para la Forma A). Los sólidos se recolectaron y se midieron en húmedo mediante XRPD después de 45 min, 1,5 h, 15 h, 48 h y 10 días (no en SGF). La Forma A permaneció estable incluso después de 10 días de suspensión en agua y el tampón HCl o 1,5 h en SGF. La Forma B se convirtió en la Forma D heptahidratada después de 45 min, que permaneció estable, al menos durante 10 días. En un experimento separado, donde la Forma B se expuso a 90% de HR durante un día, el material se convirtió en una mezcla de las Formas C y D.

25 Deshidratación de las Formas C y D

[0185] En la Tabla 25, una lista de condiciones de secado para la Forma C se presenta junto con la forma sólida final. A presión ambiente, la Forma C parece ser estable después de 1,5 horas a 30°C, mientras que a 40°C se convierte en la Forma B en una hora.

[0186] En la Tabla 26, se presenta una lista de los procesos de secado de la Forma D. La Forma D bajo una presión de 5 mbar y a 60°C condujo a la formación de la Forma B después de 24 h. En algunos casos, se observaron pequeñas cantidades de la Forma C en los patrones de XRPD, incluso después de 5 días de secado. Esta observación podría atribuirse a diferentes morfologías de partículas (partículas finas frente a aglomerados/agregados). A 60°C y 50 mbar de presión, la Forma D se convirtió en una mezcla de las Formas B + C después de 86 horas y en la Forma B después de 110 h. En general, dependiendo del tiempo y la presión, ocurren las Formas B y C.

Tabla 25. Deshidratación de la forma C.

Temp (°C)	0,5 h	1 h	1,5 h	4,5 h
20	C	-	C	-
30	C	-	C	-
40	-	B	-	B

Tabla 26. Deshidratación de Forma D

Tiempo (h) a 60°C	50 mbar	5 mbar	presión ambiental
24	-	B	-
28	-	B + C	-
5 días	-	B + C	-
6 días	-	B	-
15 (TA)	-	C	-
20 (TA)	-	B + C	-
15	-	C + D	-
20	-	B + C	-
86	B + C	-	-
110	B	-	-
65	B + C	-	-
86	B	-	-
8 días, vial cerrado a TA	-	-	B + C

[0187] En la Tabla 27, se da la aparición de formas sólidas de brigatinib, junto con los métodos de cristalización a partir de la que cristalizaron y los disolventes relacionados. La tabla proporciona los resultados de más de 600 experimentos con formas sólidas medidas por XRPD húmedo y/o seco (recuento húmedo y seco como experimentos separados). En ocho casos, no se realizó ninguna asignación de forma debido al bajo rendimiento. La(s) forma(s)

sólida(s) que siguen a la flecha se obtuvieron al volver a medir por XRPD después del almacenamiento de las placas de medición en condiciones ambientales durante varias semanas (2-5 semanas).

Tabla 27: Resumen de formas sólidas de brigatinib

Forma obtenida	Ocurrencia	Métodos de estancamiento del llanto	Disolvente, Antidisolvente
Am	3	Filtración en caliente, 1; difusión de vapor sobre sólidos, 1; disolución de vapor sobre líquidos, 1	2,2,4-trimetilpentano/Pinacolona (50/50); Cis-decahidronaftaleno/metilciclohexano (50/50); Diclorometano
A	562	Todos los métodos	Todos los solventes
D	1	Antidisolvente	Metanol (S)/agua (AS)
E	1	Secar en frío	Cloroformo
F	1	Secar en frío	Trifluoroetanol/agua (90:10)
G → A	1	Antidisolvente	Cloroformo (S)/acetónitrilo (AS)
H → A + H, A	5	Refrigeración-evaporativa (escala µL)	Metanol/Cloroformo (50/50)
A + Am	1	Difusión de vapor sobre sólidos	Cloroformo
A + B + C	1	Difusión de vapor sobre sólidos	Agua
A + C	4	Filtración en caliente, 3	Acetona/Agua (50/50) Agua/Metanol (50/50) Agua/1,4-Dioxano (50/50)
		Evaporativo, 1	Acetona/Agua (50/50)
A + E	2	Estiércol líquido	Cloroformo
A + G	2	Antidisolvente, 1 Termociclado, 1	Cloroformo (S)/terc-butilo metilo éter (AS) Cloroformo
A + H	12	AS, 2 Refrigeración-evaporativa (escala µL), 10	Etanol (S)/Agua(AS) 1,4-Dioxano (S)/Agua(AS) Metanol Metanol/Cloroformo (50/50) Metanol/Acetónitrilo (50/50)
A + J → A+J	1	Refrigeración-evaporativa (escala µL)	2-metoxietanol
A + K → A+K	1	Refrigeración-evaporativa (escala µL)	Tetrahidrofurano/N-Metilo-2-pirrolidona (50/50)
A + L → A+L, A	4	Estiércol líquido	Hexano; n-heptano; Metilciclohexano

III. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0188] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una forma cristalina de brigatinib como se define por las reivindicaciones y al menos un componente elegido de portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la al menos una forma cristalina de brigatinib está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la al menos una forma cristalina de brigatinib es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la al menos una forma cristalina de brigatinib se elige de la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G y Forma H. En algunas realizaciones, el brigatinib cristalino es la Forma A.

[0189] En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica comprende una única forma cristalina de brigatinib como la API. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que consisten en una forma cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que consisten en una forma cristalina de brigatinib como se define en las reivindicaciones y al menos un componente elegido entre vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en una forma cristalina de brigatinib según se define en las reivindicaciones y opcionalmente al menos un componente elegido entre vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0190] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas producidas mediante la combinación de al menos una forma cristalina de brigatinib como se define por las reivindicaciones y al menos un componente elegido de portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 [0191] En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica comprende más de una forma cristalina de brigatinib. En algunas realizaciones, más del 50%, más del 70%, más del 80%, más del 90%, más del 95% o más del 99% de brigatinib en la composición está en una forma monocristalina. En algunas realizaciones, la forma monocristalina de brigatinib se elige entre la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G y la Forma H. En algunas realizaciones, la forma monocristalina de brigatinib es la Forma A.

10 [0192] En algunas realizaciones, una o la totalidad de las formas cristalinas es sustancialmente pura. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma A sustancialmente pura de brigatinib y al menos un componente elegido entre vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende la Forma A y la Forma B de brigatinib y al menos un componente elegido entre portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables. Otras realizaciones son variaciones de este tema que serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia que lean esta descripción. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender la Forma A y al menos una forma cristalina adicional de brigatinib elegida entre las Formas B, C, D, E, F, G, H, J y K, y al menos un componente elegido entre portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 [0193] El al menos un componente puede ser elegido fácilmente por alguien de experiencia ordinaria en la técnica y se puede determinar por el modo de administración. Los ejemplos ilustrativos y no limitantes de modos de administración adecuados incluyen oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden tomar cualquier forma farmacéutica reconocible por el experto en la técnica como adecuada. Los ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas adecuadas incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas y liofilizadas, tales como tabletas, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles.

30 [0194] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas opcionalmente comprenden además al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se puede administrar a un sujeto que se somete a una o más de otras intervenciones terapéuticas (por ejemplo, crizotinib u otros inhibidores de quinasas, interferón, trasplante de médula ósea, inhibidores de farnesil transferasa, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, terapia hormonal, anticuerpos, radiación, etc.). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento se puede usar como un componente de una terapia de combinación con al menos un agente terapéutico adicional (tal como, por ejemplo, un agente anticanceroso), formulándose el al menos un agente terapéutico adicional. junto con o por separado del compuesto como se describe en este documento.

40 [0195] Como se usa en este documento, el término "compuesto como se describe en este documento" se refiere a al menos una forma cristalina de brigatinib elegido entre los descritos en el presente documento, a saber Formas A, B, C, D, E, F, G, H, J, y K, y brigatinib amorfo. Un compuesto como se describe en el presente documento puede estar presente en una composición farmacéutica como el único agente activo o puede combinarse con al menos un agente activo adicional que puede ser otra forma de brigatinib amorfo, u otro compuesto que no sea brigatinib.

45 [0196] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en este documento puede ser formulada especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo como ejemplos no limitantes, las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, lavados (soluciones acuosas o no acuosas o suspensiones), tabletas (p. ej., aquellas dirigidas a la absorción bucal, sublingual y sistémica), cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua y vías intraduodenales; administración parenteral, que incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión como, por ejemplo, una solución estéril, una suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, un ungüento, un parche de liberación controlada o un aerosol aplicado a la piel; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema, stent o espuma; sublingualmente; ocularmente pulmonar entrega local por catéter o stent; por vía intratecal o nasal.

50 [0197] Los ejemplos no limitantes de vehículos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

60 [0198] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento también comprenden al menos un adyuvante seleccionado entre conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes, lubricantes, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos de dispersión (por ejemplo, parabeno, clorobutanol y ácido sórbico fenol), agentes isotónicos (por ejemplo, azúcares y cloruro de sodio) y agentes capaces de retrasar la

absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina).

[0199] Los métodos para preparar las composiciones descritas en este documento pueden comprender, por ejemplo, poner en asociación al menos un compuesto como se describe en este documento y otros componentes, tales como, por ejemplo, agente(s) quimioterapéutico(s) y/o vehículo(s). En algunas realizaciones, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto como se describe en este documento con al menos un vehículo elegido entre vehículos líquidos y vehículos sólidos finamente divididos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[0200] Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 2003; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigésima segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999). Excepto en la medida en que cualquier medio de excipiente convencional sea incompatible con los compuestos proporcionados en este documento, por ejemplo, produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que el uso del excipiente sea dentro del alcance de esta divulgación.

[0201] En algunas realizaciones, la concentración de brigatinib en las composiciones farmacéuticas descritas es menos del 100%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 30%, aproximadamente 20%, aproximadamente 19%, aproximadamente 18%, aproximadamente 17%, aproximadamente 16%, aproximadamente 15%, aproximadamente 14%, aproximadamente 13%, aproximadamente 12%, aproximadamente 11%, aproximadamente 10%, aproximadamente 9%, aproximadamente 8 %, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,09%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,001%, aproximadamente 0,0009%, aproximadamente 0,0008%, aproximadamente 0,0007%, aproximadamente 0,0006%, aproximadamente 0,0005%, aproximadamente 0,0004%, aproximadamente 0,0003%, aproximadamente 0,0002% o aproximadamente 0,0001% p/p, p/v o v/v. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0202] En algunas realizaciones, la concentración de brigatinib en las composiciones farmacéuticas descritas es mayor que aproximadamente 90%, aproximadamente 80%, aproximadamente 70%, aproximadamente 60%, aproximadamente 50%, aproximadamente 40%, aproximadamente 30%, aproximadamente 20%, alrededor del 19,75%, alrededor del 19,50%, alrededor del 19,25% alrededor del 19%, alrededor del 18,75%, alrededor del 18,50%, alrededor del 18,25%, alrededor del 18%, alrededor del 17,75%, alrededor del 17,50%, alrededor del 17,25%, alrededor del 17%, alrededor del 16,75 %, aproximadamente 16,50%, aproximadamente 16,25%, aproximadamente 16%, aproximadamente 15,75%, aproximadamente 15,50%, aproximadamente 15,25%, aproximadamente 15%, aproximadamente 14,75%, aproximadamente 14,50%, aproximadamente 14,25%, aproximadamente 14%, aproximadamente 13,75%, aproximadamente 13,50%, aproximadamente 13,25%, aproximadamente 13%, aproximadamente 12,75%, aproximadamente 12,50%, aproximadamente 12,25%, aproximadamente 12%, aproximadamente 11,75%, aproximadamente 11,50%, aproximadamente 11,25%, aproximadamente 11%, aproximadamente 10,75%, aproximadamente 10,50 %, aproximadamente 10,25%, aproximadamente 10%, aproximadamente 9,75%, aproximadamente 9,50%, aproximadamente 9,25%, aproximadamente 9%, aproximadamente 8,75%, aproximadamente 8,50%, aproximadamente 8,25%, aproximadamente 8%, aproximadamente 7,75%, aproximadamente 7,50%, aproximadamente 7,25%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6,75%, aproximadamente 6,50%, aproximadamente 6,25%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5,75%, aproximadamente 5,50%, aproximadamente 5,25%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4,75%, aproximadamente t 4,50%, aproximadamente 4,25%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3,75%, aproximadamente 3,50%, aproximadamente 3,25%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2,75%, aproximadamente 2,50%, aproximadamente 2,25%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 1,50 %, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,09%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,004%, aproximadamente 0,003%, aproximadamente 0,002%, aproximadamente 0,001 % , aproximadamente 0,0009%, aproximadamente 0,0008%, aproximadamente 0,0007%, aproximadamente 0,0006%, aproximadamente 0,0005%, aproximadamente 0,0004%,

aproximadamente 0,0003%, aproximadamente 0,0002% o aproximadamente 0,0001% p/p, p/v o v/v. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0203] En algunas realizaciones, la concentración de brigatinib en las composiciones farmacéuticas descritas varía de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 50%, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 40%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 29%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 28%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 27%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 26%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 24%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente 23%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 22%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 21%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 19%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 18%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 17%, aproximadamente 0,6% a aproximadamente 16%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 14%, aproximadamente 0,9% a aproximadamente 12%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p, p/v o v/v, v/v. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0204] En algunas realizaciones, la concentración de brigatinib en las gamas de composiciones farmacéuticas descritas de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, aproximadamente el 0,01% a aproximadamente 5%, aproximadamente el 0,02% a aproximadamente 4,5%, aproximadamente 0,03% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 3,5%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0,06% a aproximadamente 2,5%, aproximadamente 0,07% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0,08% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,09% a aproximadamente 1%, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,9% p/p, p/v o v/v. Como se usa en este documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0205] En algunas realizaciones, la cantidad de brigatinib en las composiciones farmacéuticas descritas es igual o menor que aproximadamente 10 g, aproximadamente 9,5 g, aproximadamente 9,0 g, aproximadamente 8,5 g, aproximadamente 8,0 g, aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 7,0 g, aproximadamente 6,5 g, aproximadamente 6,0 g, aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 5,0 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 4,0 g, aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 3,0 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 2,0 g, aproximadamente 1,5 g, aproximadamente 1,0 g, aproximadamente 0,96 g, aproximadamente 0,9 g, aproximadamente 0,85 g, aproximadamente 0,8 g, aproximadamente 0,75 g, aproximadamente 0,7 g, aproximadamente 0,65 g, aproximadamente 0,6 g, aproximadamente 0,55 g, aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,45 g, aproximadamente 0,4 g, aproximadamente 0,35 g, aproximadamente 0,3 g, aproximadamente 0,25 g, aproximadamente 0,2 g, aproximadamente 0,15 g, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,09 g, aproximadamente 0,08 g, aproximadamente 0,07 g, aproximadamente 0,06 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,04 g, aproximadamente 0,03 g, aproximadamente 0,02 g, aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,009 g, aproximadamente 0,008 g, aproximadamente 0,007 g, aproximadamente 0,006 g, aproximadamente 0,005 g, aproximadamente 0,004 g, aproximadamente 0,003 g, aproximadamente 0,002 g, aproximadamente 0,001 g, aproximadamente 0,0009 g, aproximadamente 0,0008 g, aproximadamente 0,0007 g, aproximadamente 0,0006 g, aproximadamente 0,0005 g, aproximadamente 0,0004 g, aproximadamente 0,0003 g, aproximadamente 0,0002 g o aproximadamente 0,0001 g. En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos descritos en este documento puede ser más de aproximadamente 0,0001 g, aproximadamente 0,0002 g, aproximadamente 0,0003 g, aproximadamente 0,0004 g, aproximadamente 0,0005 g, aproximadamente 0,0006 g, aproximadamente 0,0007 g, aproximadamente 0,0008 g, aproximadamente 0,0009 g, aproximadamente 0,001 g, aproximadamente 0,0015 g, aproximadamente 0,002 g, aproximadamente 0,0025 g, aproximadamente 0,003 g, aproximadamente 0,0035 g, aproximadamente 0,004 g, aproximadamente 0,0045 g, aproximadamente 0,005 g, aproximadamente 0,0055 g, aproximadamente 0,006 g, aproximadamente 0,0065 g, aproximadamente 0,007 g, aproximadamente 0,0075 g, aproximadamente 0,008 g, aproximadamente 0,0085 g, aproximadamente 0,009 g, aproximadamente 0,0095 g, aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,015 g, aproximadamente 0,02 g, aproximadamente 0,025 g, aproximadamente 0,03 g, aproximadamente 0,035 g, aproximadamente 0,04 g, aproximadamente 0,045 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,055 g, aproximadamente 0,06 g, aproximadamente 0,065 g, aproximadamente 0,07 g, aproximadamente 0,075 g, aproximadamente 0,08 g, aproximadamente 0,085 g, aproximadamente 0,09 g, aproximadamente 0,095 g, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,15 g, aproximadamente 0,2 g, aproximadamente 0,25 g, aproximadamente 0,3 g, aproximadamente 0,35 g, aproximadamente 0,4 g, aproximadamente 0,45 g, aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,55 g, aproximadamente 0,6 g, aproximadamente 0,65 g, aproximadamente 0,7 g, aproximadamente 0,75 g, aproximadamente 0,8 g, aproximadamente 0,85 g, aproximadamente 0,9 g, aproximadamente 0,95 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 1,5 g, aproximadamente 2 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 3 g, aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 4 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente 6,5 g, aproximadamente 7 g, aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 8 g, aproximadamente 8,5 g, aproximadamente 9 g, aproximadamente 9,5 g o aproximadamente 10 g. Como se usa en este documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0206] En algunas realizaciones, la cantidad de brigatinib en las composiciones farmacéuticas descritas varía desde

aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 g, aproximadamente 0,0005 g a aproximadamente 9 g, aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 2 g, aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 8 g, aproximadamente 0,005 g a aproximadamente 2 g, aproximadamente 0,005 g a aproximadamente 7 g, aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 6 g, aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 5 g, aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 4 g, aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 4 g, o aproximadamente 1 g a aproximadamente 3 g. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor que se modifica.

[0207] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprende al menos un compuesto como se define por las reivindicaciones y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden: (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según se define en las reivindicaciones; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de al menos un segundo agente; y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además (iv) una cantidad eficaz de al menos un tercer agente.

[0208] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para consumo oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar, por ejemplo, como formas de dosificación discretas, como cápsulas, sellos o tabletas, o líquidos o aerosoles que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de polvo o en gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, se puede preparar una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

[0209] Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para la desintegración de retardo y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se puede mezclar con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0210] La presente descripción abarca además en algunas formas de realización composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden al menos un ingrediente activo. El agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, se puede añadir agua (por ejemplo, aproximadamente un 5%) en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen lactosa se pueden hacer anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento. Se puede preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas anhidras se pueden envasar usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen láminas herméticamente selladas, plástico o similares, envases de dosis unitaria, blísteres y tiras.

[0211] Un ingrediente activo se puede combinar en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones farmacéuticas para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como vehículos, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes y colorantes en el caso de preparaciones líquidas orales (como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes pueden usarse en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. En algunas realizaciones, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina,

goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico para formulación posterior. Por ejemplo, los vehículos adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos con las preparaciones orales sólidas. En algunas realizaciones, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

5 **[0212]** Los ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados para uso en composiciones y formas de dosificación farmacéuticas descritas en la presente invención incluyen almidón de maíz, almidón de patata y otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

10 **[0213]** Los ejemplos no limitantes de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

15 **[0214]** Pueden usarse desintegrantes en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado desintegrante puede producir tabletas que pueden desintegrarse en la botella. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la desintegración y, por lo tanto, puede alterar la velocidad y el grado de liberación del ingrediente o ingredientes activos de la forma de dosificación. Por tanto, puede usarse una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiado pequeña ni demasiado grande para alterar perjudicialmente la liberación del ingrediente o ingredientes activos para preparar las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación descritas en este documento. La cantidad de desintegrante puede variar según el tipo de formulación y el modo de administración, y puede ser fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede usar de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso total de al menos un desintegrante. En algunas realizaciones, se puede usar en la composición farmacéutica de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso total de al menos un desintegrante. Los desintegrantes que se pueden usar incluyen agaragar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de las mismas.

20 **[0215]** Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, etilaurato, agar, gel de sílice siloide, aerosol coagulado de sílice sintética, y mezclas de los mismos. Opcionalmente, se puede añadir un lubricante en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso total de la composición farmacéutica.

25 **[0216]** Cuando las suspensiones y/o elixires acuosos se eligen para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos un agente adicional seleccionado de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tintes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, y diluyentes (por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol y glicerina).

30 **[0217]** Los tensioactivos que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en el presente documento incluyen tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y sus mezclas. Es decir, se puede emplear una mezcla de tensioactivos hidrófilos, se puede emplear una mezcla de tensioactivos lipófilos o se puede emplear una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

35 **[0218]** En algunas realizaciones, tensioactivo(s) hidrófilo(s) tiene(n) un valor de HLB de al menos aproximadamente 10, mientras tensioactivo(s) lipófilo(s) tiene(n) un valor HLB de menos de aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofiliidad relativa y la hidrofobicidad de compuestos anfifílicos no iónicos es el equilibrio hidrofílico-lipofílico (valor "HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB más bajos son más lipófilos o hidrófobos y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB más altos son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Generalmente se considera que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB superior a aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o bipolares para los que la escala HLB no es generalmente aplicable. De manera similar, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de HLB igual o inferior a aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía aproximada generalmente utilizada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

40 **[0219]** Los tensioactivos hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales

de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilado de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

5 **[0220]** Dentro del grupo antes mencionado, los tensioactivos iónicos incluyen lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y diacetilado de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

10 **[0221]** Otros ejemplos no limitativos de tensioactivos iónicos incluyen formas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, ionizados lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoilo-2-1actilato, estearoilo lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas y sales y mezclas de los mismos.

20 **[0222]** Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos hidrófilos incluyen alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucoídos; macroglicéridos de laurilo; éteres de alquilo de polioxialquilenos tales como éteres de alquilo de polietilenglicol; polioxialquilenos alquilfenoles tales como polietilenglicol alquilfenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenos alquilfenoles tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenos sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; polioxietileno esteroides, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro de triglicéridos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados.

30 El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o un sacárido.

[0223] Otros agentes tensioactivos hidrófilos no iónicos incluyen PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15. Oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, trioleato de glicerilo PEG-25, dioleato de PEG-32, laurato de glicerilo PEG-20, laurato de glicerilo PEG-30, estearato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-30, laurato de glicerilo PEG-30, laurato de glicerilo PEG-40, aceite de almendra de palma PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-50, aceite de ricino PEG-40, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, aceite de ricino hidrogenado PEG-60, aceite de maíz PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-8, laurato de poliglicerilo-10, colesterol PEG-30, fitoesterol PEG-25, esteroil de soja PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitán PEG-40, laurato de sorbitán PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, éter de lauril POE-9, éter de lauril POE-2, éter de oleilo POE-10, éter de oleilo POE-2, éter de estearilo POE-20, succinato de tocoferilo PEG-100, colesterol PEG-24, oleato de poliglicerilo-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de nonil fenol PEG 10-100, serie de octil fenol PEG 15-100 y poloxámeros.

[0224] Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilado; ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitán; esteroides y derivados de esteroides; esteroides polioxietilados y derivados de esteroides; polietileno glicol alquil éteres; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados del ácido láctico de mono y diglicéridos; productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados vitamínicos solubles en aceite; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los ejemplos no limitantes de tensioactivos lipófilos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófoba de un poliol con al menos un miembro de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

[0225] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en el presente documento pueden incluir al menos un solubilizante para garantizar una buena solubilización y/o disolución de un compuesto como se describe en el presente documento y para minimizar la precipitación del compuesto. Esto puede ser útil para composiciones farmacéuticas para uso no oral, por ejemplo, composiciones farmacéuticas para inyección. También se puede añadir un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición farmacéutica como una solución o dispersión estable u homogénea.

[0226] Los ejemplos de solubilizadores adecuados incluyen los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol,

isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetilo isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofulol) o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroalquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como acetato propionato, citrato de tributilo, acetil trietilcitrato, acetil citrato de tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, acetato de caprilato, butirato de etilo, triacetina, propilenglicol monoacetato, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona y sus isómeros, δ -valerolactona y sus isómeros, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida, N-metilpirrolidonas, monoctanoína, dietilenglicolmonoetiléter y agua.

[0227] Las mezclas de solubilizantes se pueden utilizar también. Los ejemplos incluyen triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofulol, transcitol, propilenglicol y isosorbida de dimetilo. En algunas realizaciones, los solubilizantes incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofulol y propilenglicol.

[0228] La cantidad de solubilizante que se puede incluir puede variar con la composición. La cantidad de un solubilizante dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo para maximizar la concentración del fármaco, eliminando el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición farmacéutica a un sujeto utilizando técnicas convencionales, como la destilación. o evaporación. Por tanto, si está presente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10%, aproximadamente 25%, aproximadamente 50%, aproximadamente 100% o hasta aproximadamente 200% en peso basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 1% o incluso menos. En algunas realizaciones, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, tal como de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso.

[0229] La composición farmacéutica puede comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes incluyen desprendedores, agentes antiespumantes, agentes tamponadores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tonicificadores, aromatizantes, colorantes, aceites, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, rellenos, plastificantes, lubricantes y mezclas de los mismos.

[0230] Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos, y otros conservantes. Los antioxidantes ejemplares incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico monohidrato, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato sódico, ácido tartárico y edetato trisódico. Conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. Conservantes antifúngicos ejemplares incluyen butilo paraben, metilo paraben, etilo paraben, propil paraben, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico. Los conservantes alcohólicos ejemplares incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico. Los conservantes ácidos ejemplares incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico. Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxyl. En determinadas formas de realización, el conservante puede ser un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante puede ser un agente quelante.

[0231] Los ejemplos de aceites incluyen almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semilla de corriente negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukni, lavandin, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macademia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, almendra de palma, almendra de melocotón, maní, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, sabroso, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, sillicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y aceites de germen de trigo. Los ejemplos de aceites incluyen estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona

360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y combinaciones de los mismos.

[0232] En algunas realizaciones, la composición según la invención puede ser formulaciones de aceite/acuosas. Las formulaciones de emulsión de aceite/acuosas pueden comprender al menos un emulsionante opcionalmente con al menos una grasa y/o aceite. En algunas realizaciones, se puede incluir al menos un emulsionante hidrófilo en las composiciones descritas en este documento, opcionalmente junto con al menos un emulsionante lipófilo, que puede actuar como estabilizador. En algunas realizaciones, se pueden usar tanto un aceite como una grasa. El al menos un emulsionante opcionalmente con al menos un estabilizador puede crear al menos una cera emulsionante, que puede formar una base de ungüento emulsionante. Esta base de ungüento puede formar una fase oleosa dispersa de formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en las formulaciones descritas incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera y otros materiales bien conocidos en la técnica. En algunos casos, la solubilidad del compuesto activo en el aceite o los aceites que probablemente se usarán en las formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser baja. Los ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada pueden ayudar a la solubilidad, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o se puede utilizar una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos se pueden utilizar solos o en combinación según las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

[0233] Además, un ácido o una base se pueden incorporar en la composición farmacéutica para facilitar el procesamiento, para mejorar la estabilidad o por otras razones. Ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina y tris(hidroxi metilo) aminometano (TRIS). También son adecuadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluensulfónico y ácido úrico. También se pueden usar sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos y metales alcalinotérreos. Los ejemplos pueden incluir sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

[0234] Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados son farmacéuticamente ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bórico, ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluensulfónico y ácido úrico.

[0235] En algunas realizaciones, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas para administración parenteral que contiene al menos un compuesto como se describe aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración parenteral. En algunas realizaciones, aquí se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración parenteral que comprenden: (i) una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de al menos un segundo agente; y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración parenteral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además (iv) una cantidad eficaz de al menos un tercer agente.

[0236] Las formas en las que se pueden incorporar las composiciones farmacéuticas descritas para la administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o en aceite o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y alcohol bencílico (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, cloruro de sodio, goma de tragacanto, tampones y aceites vegetales.

[0237] Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para la inyección. También

se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede realizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal.

[0238] En algunas realizaciones, el ingrediente activo puede también ser administrado mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (por ejemplo, Captisol), solubilización de codisolventes (por ejemplo, propilenglicol) o solubilización micelar (por ejemplo, Tween 80).

[0239] Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando un compuesto como se describe en este documento en la requerida cantidad en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes como se especifica anteriormente, según sea apropiado, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes apropiados de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ciertos métodos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

[0240] La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente no tóxico o disolvente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[0241] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su utilización. Las composiciones inyectables pueden contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% p/p de un compuesto como se describe en este documento.

[0242] En algunas realizaciones, proporcionadas en este documento son composiciones farmacéuticas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica) que comprende al menos un compuesto como se describe aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica. En algunas realizaciones, aquí se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden (i) una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de al menos un segundo agente; y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende además (iv) una cantidad eficaz de al menos un tercer agente.

[0243] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse en preparaciones en formas sólida, semi-sólida o líquida adecuadas para la administración local o tópica, tales como geles, gelatinas solubles en agua, líneas, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, ungüentos, soluciones, aceites, pastas, supositorios, aerosoles, emulsiones, soluciones salinas, soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los vehículos con densidades más altas son capaces de proporcionar un área con una exposición prolongada a los ingredientes activos. Por el contrario, una formulación en solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo al área elegida. Por ejemplo, una formulación de ungüento puede tener una base parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. La fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30% p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

[0244] Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase gel adecuados, que son compuestos que permiten una mayor penetración de, o ayudar en la entrega de, moléculas terapéuticas a través del estrato barrera de permeabilidad córneo de la piel. Hay muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas por los entrenados en la técnica de la formulación tópica. Ejemplos de tales vehículos y excipientes incluyen humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

[0245] Otra formulación ejemplar para uso en los métodos descritos emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o

discontinua de un compuesto como se proporciona en el presente documento en cantidades controladas, con o sin otro agente. Los parches pueden ser del tipo de depósito y de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo puede administrarse continuamente desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable del agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se puede administrar al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de las microcápsulas, el agente encapsulante también puede funcionar como membrana.

[0246] La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N^{os} 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0247] Los dispositivos adecuados para uso en la administración de composiciones intradérmicas farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento incluyen dispositivos de aguja corta tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N^o 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; y 5,417,662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración efectiva de una aguja en la piel, tales como los descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de la misma. Son adecuados los dispositivos de inyección a chorro que suministran vacunas líquidas a la dermis mediante un inyector de líquido y/o mediante una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis. Los dispositivos de inyección a chorro se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N^o 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y las publicaciones PCT WO97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos balísticos de administración de polvo/partículas que utilizan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis. Alternativa o adicionalmente, se pueden usar jeringas convencionales en el método mantoux clásico de administración intradérmica.

[0248] Las formulaciones administrables tópicamente pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) de un compuesto descrito, aunque la concentración del compuesto de Fórmula I puede ser tan alta como el límite de solubilidad del compuesto en el disolvente. En algunas realizaciones, las formulaciones administrables tópicamente pueden incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% (p/p) de compuesto, aproximadamente 1% a aproximadamente 9% (p/p) de compuesto, tal como de aproximadamente 1% a aproximadamente el 8% (p/p), adicionalmente tal como de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 7% (p/p), adicionalmente tal como de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6% (p/p), adicionalmente tal como de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% (p/p), más como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 4% (p/p), más como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 3% (p/p), más como desde aproximadamente 1% a aproximadamente 2% (p/p), y adicionalmente tal como de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% (p/p) de compuesto. En algunas realizaciones, la formulación tópica incluye de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg administrados de una a cuatro, como una o dos veces al día. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables descritos en este documento.

[0249] En algunas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración por inhalación que comprende al menos un compuesto como se describe aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica. En algunas realizaciones, aquí se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración por inhalación que comprenden: (i) una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de al menos un segundo agente; y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración por inhalación. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además: (iv) una cantidad eficaz de al menos un tercer agente.

[0250] Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones farmacéuticas líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe en este documento. Por ejemplo, los excipientes adecuados incluyen solución salina, alcohol bencílico y fluorocarbonos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones farmacéuticas en disolventes farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpeta de mascarilla o un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones farmacéuticas en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

[0251] En algunas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para administración oftálmica que comprende al menos un compuesto como se describe aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oftálmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración ocular se pueden presentar como formas de dosificación discretas, como gotas o aerosoles que contienen cada una una cantidad predeterminada de un ingrediente activo, una solución o una suspensión en un

líquido acuoso o no acuoso, un aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Otras formas de administración incluyen inyección intraocular, inyección intravítrea, por vía tópica o mediante el uso de un dispositivo de elución de fármaco, microcápsula, implante o dispositivo de microfluidos. En algunos casos, los compuestos descritos en este documento se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetración intraocular del compuesto, tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial. Se contempla que se pueden usar todas las rutas locales al ojo, incluida la administración tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenon, intracamerar, intravítrea, intraocular, subretinal, yuxtapalpebral y supracoroidea. La administración sistémica o parenteral puede ser factible, incluida la administración intravenosa, subcutánea y oral. Un método de administración ejemplar puede ser la inyección intravítrea o subtenona de soluciones o suspensiones, o la colocación intravítrea o subtenona de dispositivos bioerosionables o no bioerosionables, o mediante la administración ocular tópica de soluciones o suspensiones, o la administración posterior yuxtapalpebral de una formulación de gel o crema.

[0252] Las gotas para los ojos se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución tampón o combinando composiciones en polvo para disolver antes de su uso. Se pueden elegir otros vehículos, como se conoce en la técnica, que incluyen: solución salina de equilibrio, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos, tales como alcohol polivinílico y povidona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, derivados del petróleo como aceite mineral y vaselina blanca, grasas animales como lanolina, polímeros de ácido acrílico como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales como aceite de cacahuete y polisacáridos como dextranos y glicosaminoglicanos como hialuronato de sodio. En algunas realizaciones, se pueden añadir aditivos que se utilizan habitualmente en las gotas para los ojos. Dichos aditivos incluyen agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro de sodio), agentes tampón (por ejemplo, ácido bórico, monohidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de sodio), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y clorobutanol), espesantes (por ejemplo, sacáridos tales como lactosa, manitol, maltosa; por ejemplo, ácido hialurónico o su sal, como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio; por ejemplo, mucopolisacárido como sulfato de condritina; por ejemplo, poliacrilato de sodio, polímero de carboxivinilo, poliacrilato reticulado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilpropilalidona metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica).

[0253] En algunos casos, las partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de aceite de ricino de polioxitileno, un éster de sorbitán, o un polioxil estearato. En algunos casos, el agente catiónico puede seleccionarse entre una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un catiónico-lípido, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico puede ser una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropil biguanidina, fenformina, alquilbiguanidina o una mezcla de las mismas. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario puede ser un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro de bencetonio, ceiduro de celidialconio, haluro de benzetonio, ceildialconalquidonio, haluro de metenamina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico puede ser un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase oleosa puede ser aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (TCM), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino hidrogenado de polioxitileno que comprenden aceite de ricino hidrogenado poluoxil-40, aceite de ricino hidrogenado polioxil-60 o aceite de ricino hidrogenado polioxil-100.

[0254] En algunas realizaciones, la cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento en la formulación puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, 0,5% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 1,5% p/p.

[0255] En algunas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración de liberación controlada que comprende al menos un compuesto como se describe aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas con administración de liberación controlada que comprende: (i) una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de al menos un segundo agente; y (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración de liberación controlada. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además: (iv) una cantidad eficaz de al menos un tercer agente.

[0256] Los agentes activos tales como los compuestos proporcionados en este documento se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Los ejemplos incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480;

5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,699,500. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más agentes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en este documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en este documento. Por tanto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas abarcan formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada.

[0257] Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con medicamentos sobre la conseguida por sus homólogos no controlados. En algunas realizaciones, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico puede caracterizarse por el empleo de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la enfermedad, trastorno o afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento por parte del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

[0258] En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades del compuesto para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En fin de mantener este nivel constante del compuesto en el cuerpo, el compuesto debe ser liberado de la forma de dosis a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un agente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

[0259] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En algunas realizaciones, se puede usar una bomba (ver, Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Sandek et al., N. Engl J. Med. 321: 574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un médico experto, es decir, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer, Science 249: 1527-1533 (1990). El al menos un agente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, plastificado o cloruro de polivinilo no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidroxigels de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero polietilentereftalato, cauchos de epichlorhidrina de caucho butílico, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El al menos un agente activo luego se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de al menos un agente activo en tales composiciones parenterales puede depender de la naturaleza específica de las mismas, así como de las necesidades del sujeto.

[0260] Un compuesto descrito en este documento puede ser entregado en la forma de composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento y/o al menos un agente terapéutico adicional, tal como un agente quimioterapéutico, formulado junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, solo un compuesto proporcionado en este documento sin un agente terapéutico adicional se puede incluir en la forma de dosificación. En algunos casos, el compuesto descrito en este documento y el agente terapéutico adicional se administran en composiciones farmacéuticas separadas y pueden (p. ej., debido a diferentes características físicas y/o químicas) administrarse por diferentes vías (p. ej., un agente terapéutico se puede administrar por vía oral, mientras que el otro se puede administrar por vía intravenosa). En otros casos, el compuesto descrito en este documento y el agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado, pero por la misma vía (por ejemplo, ambos por vía oral o ambos por vía intravenosa). En otros casos más, el compuesto descrito en este documento y el agente terapéutico adicional se pueden administrar en la misma composición farmacéutica.

5 [0261] El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la actividad del compuesto particular empleado, la gravedad de la afección, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, la administración de otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general y historial médico previo del paciente que está siendo tratado y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

10 [0262] El nivel de dosificación también puede ser informado por ensayos *in vitro* o *in vivo* que se pueden emplear opcionalmente para ayuda a identificar intervalos de dosificación óptimos. Se puede extrapolar una guía para las dosis efectivas a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivada de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*. Además, después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosis deseada, las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracistémica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por parche transdérmico, polvos, pomadas o gotas), por vía sublingual, bucal, en forma de aerosol oral o nasal.

20 [0263] En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto descrito en el presente documento y/o un agente quimioterapéutico será aquella cantidad del compuesto que, en algunas realizaciones, puede ser la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis tan eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. En algunas realizaciones, la dosis de los compuestos descritos en este documento para un paciente, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 100 mg por día, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por día, o aproximadamente 0,01 mg. a aproximadamente 100 mg por día, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por día, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 125 mg por día, o aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 500 mg por día, o aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg por día, o alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día, o alrededor de 0,01 mg a alrededor de 500 mg por día, o alrededor de 0,1 mg a alrededor de 500 mg por día, o alrededor de 1 mg a alrededor de 25 mg por día, o alrededor de 1 mg a aproximadamente 50 mg por día, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día. Una dosis ejemplar puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg por día. En algunas realizaciones, para un ser humano de 70 kg, una dosis adecuada sería de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, tal como de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 g/día. En algunas realizaciones, la dosis oral diaria es de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 180 mg. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa 65% del valor que se modifica. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, por ejemplo, dividiendo tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día.

40 [0264] En algunas realizaciones, los compuestos se pueden administrar diariamente, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, semanal, quincenal, u otro programa intermitente. El programa de dosificación puede incluir un "descanso del fármaco", es decir, el fármaco se puede administrar durante dos semanas con, una semana sin o tres semanas con, una semana con o cuatro semanas con, una semana sin o de forma continua, sin un descanso en la administración del medicamento.

50 [0265] En algunas realizaciones, un compuesto como se proporciona en el presente documento se puede administrar en múltiples dosis. La dosificación puede ser aproximadamente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de seis veces al día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez a la semana o aproximadamente una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto como se describe en este documento y otro agente se administran juntos aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar una o más veces al día de forma semanal (por ejemplo, todos los lunes) de forma indefinida o durante un período de semanas, por ejemplo, de 4 a 10 semanas. Alternativamente, se puede administrar diariamente durante un período de días (p. ej., 2 a 10 días) seguido de un período de días (p. ej., 1 a 30 días) sin la administración del compuesto, con ese ciclo repetido indefinidamente o durante un número determinado. de repeticiones, por ejemplo, 4 - 10 ciclos. Como ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse diariamente durante 5 días, luego discontinuarse durante 9 días, luego administrarse diariamente durante otro período de 5 días, luego discontinuarse durante 9 días, y así sucesivamente, repitiendo el ciclo indefinidamente o por un total. de 4 a 10 veces. En otra realización, la administración de un compuesto como se proporciona en este documento y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, aproximadamente 10, aproximadamente 14, aproximadamente 28 días, aproximadamente dos meses, aproximadamente seis meses o aproximadamente un año. En algunos casos, la dosificación continua se puede lograr y mantener el tiempo que sea necesario.

65 [0266] La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede continuar

tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, un agente como se describe en el presente documento se puede administrar durante más de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 14 o aproximadamente 28 días. En algunas realizaciones, un agente como se describe en el presente documento se puede administrar durante menos de aproximadamente 28, aproximadamente 14, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2 o aproximadamente 1 día. En algunas realizaciones, un agente como se describe en el presente documento puede administrarse de forma crónica de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

5
10
15
20
[0267] Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado de enfermedad particular o el trastorno, la dosificación eficaz del compuesto como se describe en el presente documento puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la afección y la gravedad de la afección que se está tratando, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo que está siendo tratado. En algunas realizaciones, la dosis sistémica eficaz del compuesto estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg de compuesto por kg de peso corporal del paciente, tal como aproximadamente 0,1 a aproximadamente 125 mg/kg, y en algunos casos aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 mg/kg, administrados en dosis únicas o múltiples. Se espera que las dosis diarias proyectadas varíen con la vía de administración. Por tanto, la dosificación parenteral será a menudo a niveles de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de los niveles de dosificación oral. Generalmente, el compuesto se puede administrar a pacientes que necesiten dicho tratamiento en un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 mg por paciente. La administración puede ser una o varias veces al día, semanalmente (o en algún otro intervalo de varios días) o en un horario intermitente.

25
[0268] En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto como se describe en el presente documento puede seleccionarse de entre 30, 60, 90, 120, 180, y 240 mg administrada por vía oral una vez al día. Otro régimen de dosificación puede incluir 90 mg administrados por vía oral una vez al día, o una dosis oral de 90 mg cada día durante 7 días seguida de una dosis de 180 mg cada día. En algunas realizaciones, el compuesto siendo dosificada es brigatinib Forma A.

30
35
[0269] Dado que los compuestos descritos en este documento pueden administrarse en combinación con otros tratamientos (tales como agentes quimioterapéuticos adicionales, radiación o cirugía), las dosis de cada agente o terapia pueden ser inferiores a la dosis correspondiente para la terapia con un solo agente. La dosis para la terapia con un solo agente puede variar de, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

40
[0270] Cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes, y uno o más de los agentes tiene una vida media más corta que el compuesto proporcionado en el presente documento, las formas de dosis unitarias del (de los) agente(s) y el compuesto proporcionado en este documento se puede ajustar en consecuencia.

45
50
[0271] En algunas realizaciones, aquí se proporcionan kits. Los kits pueden incluir un compuesto o composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en un embalaje adecuado y material escrito que puede incluir instrucciones de uso, discusión de estudios clínicos y lista de efectos secundarios. Los kits son muy adecuados para la administración de formas sólidas de dosificación oral, como tabletas o cápsulas. Dichos kits también pueden incluir información, como referencias de literatura científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos, que indiquen o establezcan las actividades y/o ventajas de la composición farmacéutica, y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas u otra información útil para el proveedor de atención médica. Dicha información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales de experimentación con modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos en humanos.

55
60
[0272] En algunas realizaciones, una ayuda de memoria se puede proporcionar en el kit, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o cápsulas en los que los números corresponden con los días del régimen en que los comprimidos o las cápsulas así especificados deberían ser ingeridos. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria puede ser un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue: "Primera semana, lunes, martes,.. etc... Segunda semana, lunes, martes,...". Otras variaciones de ayudas para la memoria serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una sola tableta o cápsula o varias tabletas o cápsulas para tomar en un día determinado.

65
[0273] El kit puede contener además otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento y el agente se proporcionan como composiciones farmacéuticas separadas en recipientes separados dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto como se describe en el presente documento y el agente se proporcionan como una única composición farmacéutica dentro de un recipiente en el kit. Se conocen en la técnica envases adecuados y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, taza medidora para preparaciones líquidas, envoltura de papel de aluminio para minimizar la exposición al aire, y similares) y se pueden incluir en el kit. En otras

realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se utilizan para administrar los agentes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits descritos en el presente documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a proveedores de servicios de salud, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios del formulario y similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

[0274] Un ejemplo de un kit de este tipo es un denominado envase blíster. Los envases tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico generalmente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, las tabletas o cápsulas se colocan en los huecos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que está opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan en los huecos entre la hoja de plástico y la hoja. La resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden extraerse del blíster aplicando manualmente presión sobre los huecos, por lo que se forma una abertura en la hoja en el lugar del hueco. A continuación, la tableta o cápsula se puede extraer a través de dicha abertura.

[0275] Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más agentes activos. Por ejemplo, si se proporciona un agente activo en forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el agente activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partículas que sea adecuada para administración parental. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

[0276] La presente descripción abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden un ingrediente activo, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, se puede añadir agua (por ejemplo, aproximadamente un 5%) en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen lactosa se pueden hacer anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento. Se puede preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas anhidras se pueden envasar usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen láminas, plástico o similares herméticamente sellados, envases de dosis unitaria, blísteres y tiras.

IV. MÉTODOS TERAPÉUTICOS

[0277] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una forma cristalina de brigatinib pueden ser para uso para tratar el cáncer, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica al sujeto en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer impulsado por ALK+. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[0278] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad eficaz para matar detectablemente o inhibir el crecimiento o propagación de células cancerosas; el tamaño o la cantidad de tumores; u otra medida del nivel, estadio, progresión o gravedad del cáncer. La cantidad exacta requerida puede variar de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente anticanceroso particular, su modo de administración y el tratamiento de combinación con otras terapias.

[0279] En el presente documento se describen compuestos que tienen propiedades biológicas que los hacen de interés para tratar o modular una enfermedad en la que pueden participar quinasas, síntomas de dicha enfermedad o el efecto de otros eventos fisiológicos mediados por quinasas. Por ejemplo, se ha demostrado que varios compuestos descritos en el presente documento inhiben la actividad tirosina quinasa de ALK, fak y c-met, entre otras tirosina quinasas que se cree que median el crecimiento, desarrollo y/o metástasis del cáncer. También se ha descubierto que varios compuestos, como se describen en el presente documento, poseen una potente actividad in vitro contra líneas de células cancerosas, incluidas, entre otras, las células karpas 299. Por tanto, dichos compuestos son de interés para el tratamiento de cánceres, incluidos los tumores sólidos, así como los linfomas y los cánceres que son resistentes a otras terapias.

[0280] En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer impulsado por ALK+. En algunas realizaciones, el cáncer es

cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas realizaciones, el cáncer es NSCLC ALK positivo. En algunas realizaciones, el cáncer es NSCLC ALK positivo localmente avanzado o metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer/paciente ha sido tratado previamente con crizotinib u otro inhibidor de tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el cáncer/paciente no ha sido tratado previamente con un inhibidor de ALK.

[0281] Dichos cánceres incluyen cánceres de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), tumores neuronales, tales como glioblastomas y neuroblastomas; carcinomas de esófago, cánceres de tejidos blandos como rhabdoidosarcomas, entre otros; varias formas de linfoma, como el linfoma no Hodgkin (NHL) conocido como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), varias formas de leucemia; e incluyendo cánceres mediados por ALK o c-met.

[0282] La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina quinasa que atraviesa la membrana celular, que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina. La tirosina quinasa del receptor ALK (RTK) se identificó inicialmente debido a su participación en el subtipo de linfoma no Hodgkin humano conocido como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL). ALK normalmente tiene una distribución restringida en células de mamíferos, encontrándose en niveles significativos solo en el sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, lo que sugiere un posible papel de ALK en el desarrollo del cerebro (Duyster, J. Et al., *Oncogene*, 2001, 20, 5623- 5637).

[0283] Además de su papel en el desarrollo normal, la expresión de la ALK normal de longitud completa también se ha detectado en líneas celulares derivadas de una variedad de tumores tales como neuroblastomas, tumores neuroectodérmicos (Lamant L. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1711-1721; Osajima-Hakomori Y., et al., *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 213-222) y glioblastoma (Powers C. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14153-14158; Grzelinski M. et al., *Int. J. Cancer*, 2005, 117, 942-951; Mentlein, R. et al., *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747- 753) así como líneas de mama, cáncer y melanoma (Dirk WG. Et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56).

[0284] Al igual que otras RTK, las translocaciones afectan al gen ALK, lo que da como resultado la expresión de quinasas de fusión oncogénicas, la más común de las cuales es NPM-ALK. Por ejemplo, aproximadamente el sesenta por ciento de los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) están asociados con una mutación cromosómica que genera una proteína de fusión que consta de nucleofosmina (NMP) y el dominio intracelular de ALK. (Armitage, J.O. et al., *Cancer: principle and practice of oncology*, 6ª Edición, 2001, 2256-2316; kutok, JL & Aster JC, *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3691-3702; Wan, W. et al., *Blood*, 2006, 107, 1617-1623. Esta proteína mutante, NPM-ALK, posee un dominio de tirosina quinasa constitutivamente activo que es responsable por su propiedad oncogénica a través de la activación de efectores cadena abajo (Falini, B y col., *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, SW y col., *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295). Los datos experimentales han demostrado que la expresión aberrante de ALK constitutivamente activa está directamente implicada en la patogénesis de ALCL y que la inhibición de ALK puede alterar notablemente el crecimiento de células de linfoma ALK positivas (Kuefer, Mu et al., *Blood*, 1997, 90, 2901 - 2910; Bai, R.Y. et al., *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturo, F. et al., *Clin. Cancer. Res.*, 2002, 8, 240-245). La ALK quimérica activada activamente también se ha demostrado en aproximadamente el 60% de los tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT), un sarcoma de crecimiento lento que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes (Lawrence, B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377 - 384). Además, informes recientes también han descrito la aparición de una fusión ALK variante, TPM4-ALK, en casos de carcinoma de células escamosas (SCC) del esófago (Jazzi fr., Et al., *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7104-7112; Du X., et al., *J. Mol. Med.*, 2007, 85, 863-875; Aklilu M., *Semin. Radiat. Oncol.*, 2007, 17, 62-69). Por tanto, ALK es uno de los pocos ejemplos de un RTK implicado en la oncogénesis en neoplasias malignas hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Más recientemente, se ha demostrado que una pequeña inversión dentro del cromosoma 2p da como resultado la formación de un gen de fusión que comprende porciones del gen 4 (EML4) de la proteína asociada a microtúbulos del equinodermo y el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) en células de cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC) (Soda M., et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

[0285] En algunas realizaciones, un inhibidor de ALK puede crear curaciones duraderas cuando se utiliza como un agente terapéutico individual o en combinación con quimioterapia actual de LACG, IMT, trastornos proliferativos, glioblastoma y otros tumores sólidos posibles citados en este documento, o, como agente terapéutico único, podría usarse en una función de mantenimiento para prevenir la recurrencia en pacientes que necesitan dicho tratamiento.

[0286] Los compuestos como se describe aquí pueden ser para uso en un método de tratamiento en el que el compuesto se administra como parte de un régimen de tratamiento en el que el compuesto es el único agente farmacéutico activo, o se utiliza en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos como parte de una terapia combinada. Cuando se administra como un componente de una terapia de combinación, los agentes terapéuticos que se administran pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes (por ejemplo, dentro de las 72 horas, 48 horas o 24 horas entre sí), o los agentes terapéuticos pueden formularse juntos en una única composición farmacéutica y administrarse simultáneamente.

[0287] Por tanto, la administración de brigatinib en una forma descrita en este documento puede ser junto con al menos un agente terapéutico adicional conocido por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer, tal como radioterapia o agentes citostáticos, agentes citotóxicos., otros agentes contra el cáncer y otros medicamentos para mejorar los síntomas del cáncer o los efectos secundarios de cualquiera de los medicamentos. Ejemplos no

limitantes de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes adecuados para inmunoterapia (tales como, por ejemplo, inhibidores de PD-1 y PDL-1), antiangiogénesis (tal como, por ejemplo, bevacizumab) y/o quimioterapia.

[0288] Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean compuestos como se describen en el presente documento dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos que se describen en el presente documento también se pueden administrar secuencialmente con otros agentes anticancerosos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar antes, simuladamente con o después de la administración del otro agente anticanceroso o citotóxico.

[0289] Actualmente, el tratamiento estándar de los tumores primarios consiste en escisión quirúrgica, cuando sea apropiado, seguido de radiación o quimioterapia, y típicamente administrado por vía intravenosa (IV). El régimen de quimioterapia típico consiste en agentes alquilantes de ADN, agentes intercaladores de ADN, inhibidores de CDK o venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia utilizadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y, por lo tanto, las toxicidades que limitan la dosis suelen incluir náuseas, vómitos, diarrea, caída del cabello y neutropenia.

[0290] Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de cáncer por quimioterapia de combinación de fármacos. Y hay varias categorías principales de tales agentes antineoplásicos, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

[0291] Una primera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos como se describe en el presente documento incluye agentes antineoplásicos de inhibidor de tipo antimetabolito/timidilato sintasa. Agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados se pueden seleccionar de 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co., EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5fluorouracilo, N-(21-furanidilo) fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritmicina, Asalica PL-AC, Takeda TAC788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina quinasa, Taiho UFT y uricitina.

[0292] Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos como se describe en el presente documento consta de agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados se pueden seleccionar de Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucilo, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, cianamida americana CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, difenilspiromustina, citostático de diplatino, derivados de Erba distamicina, Chugai DWATI-2114R, derivados de elmicina, Chugai DWATI-2114R Erbamont FCE-24517, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, Unimed GM, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactolf Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK & F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

[0293] Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se puede utilizar en combinación con compuestos como se describe aquí incluye agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados se pueden seleccionar de Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeropisinina, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, anisomicinas Nippon Soda, antraciclina, azino-micina-A, bisucaberina-A, Bristol-Myers BL-6859, BristolMyers BMY-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605 IBristolMyers BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, calicheicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko, DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-AI, esperamicina-Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, idarina, herbimicina kazusamicina, kesarihodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Cervecería Kirin KRN-8602, Kyowa Hakko KT -5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanycina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM5887, Brand Snow SN-SN-707 07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, esteffimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trezina, tricrozarina A, Upjohn U -73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y- 25024 y zorrubicina.

[0294] Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos como se describe en el presente documento incluye una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, tales como agentes que interactúan de tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de xcaroteno, X-difluorometilo-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, angiostato, ankinomicina, antineoplastón A10, antineoplastón A2, antineoplastón A3, antineoplastón Henkel A5, antineoplastón APD glicina AS2-1, asparaginas, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, BristoMyers BNY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caraizoleotocloruro, carmetth CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, WamerLambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, clancfenur, claviridenona, compuesto ICN 1259, compuesto ICN 4711, Concracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, datiliptinio, didemina-B, dihematoporfirina éter, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinoid, fenretinida, Fujisawa FR-57704 nitrato de galio, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxurea, BTG ICRF-187, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477-, 76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucorregulina, lonidamina, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI (EE. UU.) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilaniilinoacridina, Genética molecular µg136, minactivin, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, aminoácidos N-(retinoílo), Nisshin Flour Milling N-021, dehidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatino, pazeliptina, WamerLambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipéico, Efamol porfirina, probimano, procarbazona, proglumida, Invitron proteasa nexina I, Tobishi Brene, RBS, razowerne, restrictin-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK & F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, espátol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, Estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, dismutasa de superóxido, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecán, Topostina, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ucrania, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, withanólidos y Yamanouchi YM.

[0295] Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANGER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, clidrimacitrina, cedrimacina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftotox, deslorelinea, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, daxunorubicina, alfa-fluorouracilina, docosanol, dicorubicina edelfosina, edrecolomab eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulina, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon1, interferón alfa natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, interferón gamma-la natural, interferón gamma-lb, interleucina-I beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, leucocitos alfa interferón, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, lobaplazol lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario no coincidente, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nar tograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de la eritropoyesis, NSC 631570 ocreotida, oprelvekin, osaterona, oxaliplatin, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato de pentosano, polisulfato de sodio, antipicoaniltatina polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, renio Re 186 etidronato, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, somninermina, cloruro de suracico, estroncio 89 tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trimetorelina, trimetorelina, trimetoenroxato natural, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimulámero de zinostatino o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan). MS 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinidel filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, dihidrocloruro de histamina, ibritumomab tiuxe (Cytran), interleucina iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), cáncer MAb (desarrollo farmacéutico de Japón), HER-2 y Fc MAb (Medarex), idiopático 105AD7 MAb (tecnología CRC), CEA MAb idiopático (Trilex), LYM yodo 131 MAb (Techniclone), mucina epitelial polimórfica-itrio 90 MAb (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafina, gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, proteína P nolatrexed, pegvisomant, pemetrexed, porfiriomicina, prinomastat, RL 0903 (Shire),

rubitecan, satraplatin, fenilacetato de sodio, ácido esparfosico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN) y SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilo de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna contra el oncolisato del melanoma (New York Medical College),
 5 vacuna contra los lisados de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) o valspodar.

V. SÍNTESIS de Brigatinib FORMA A

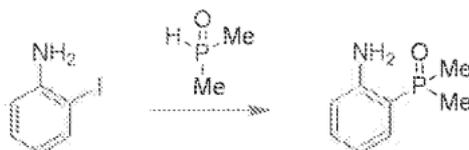
[0296] La siguiente síntesis representativa de brigatinib Forma A contiene información adicional, ejemplificación y orientación que se puede adaptar a la práctica de la invención en sus diversas formas de realización y los equivalentes de las mismas.

[0297] Ejemplos pretenden ayudar a ilustrar la invención, y no están destinados a, ni deben interpretarse a, limitar su alcance. De hecho, varias modificaciones de la invención, y muchas otras realizaciones de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica al revisar este documento, incluidos los ejemplos que siguen y las referencias a las publicaciones científicas y literatura de patentes citada en este documento.

[0298] Además, para los fines de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "Organic Chemistry", Morrison & Boyd (3ª Ed).

Paso 1: (2-aminofenilo)óxido de dimetilfosfina

[0299]



[0300] Una mezcla de 2-yodoanilina (86 g, 0,393 mol, 1,0 eq.), óxido de dimetilfosfina (36,4 g, 0,466 mol, 1,19 eq.), fosfato de potasio (92,4 g, 0,423 mol, 1,1 eq.), acetato de paladio (II) (4,56 g, 0,02 mol, 0,05 eq.) y Xantphos (11,6 g, 0,02 mol, 0,05 eq.) en DMF (700 ml) se agitó a ~ 120°C durante ~ 6 h. El color de la mezcla se volvió marrón oscuro. Después de enfriar a ta, se añadió celite (30 g) a la mezcla. Después, la mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (2 x 250 ml). Luego, el filtrado se concentró al vacío para producir un residuo.

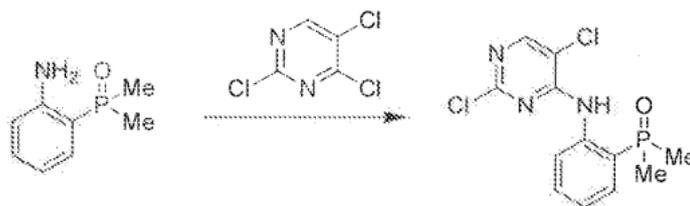
[0301] Otro lote de óxido de (2-aminofenilo)dimetilfosfina se sintetizó en la misma escala que lleva a cabo anteriormente, y el residuo obtenido a partir de ambos lotes se combinaron y se purificarin como se discute a continuación.

[0302] Para los residuos combinados se añadió EtOAc (1 L), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~ 1 h. La mezcla se filtró y el residuo recogido se lavó con EtOAc (2 x 250 ml). El filtrado combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite. El aceite resultante se disolvió en una mezcla de agua/ácido clorhídrico concentrado (1,2 l/300 ml) con agitación a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se filtró y el residuo recogido se lavó con ácido clorhídrico acuoso (10%, 300 ml). El filtrado acuoso combinado se lavó con EtOAc (lavados de 2 x 1 l, seguido de un lavado de 500 ml). La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo (menos de 10°C de temperatura interna de la mezcla) y el pH de la solución se ajustó a -12 (según se determina mediante papel de pH) mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (30% p/p), mientras se mantiene una temperatura de la solución interna de menos de 20°C durante toda la adición. La solución resultante se extrajo con IPA/DCM (1/3 v/v, 4 x 1 L), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite viscoso, que cristalizó en reposo. a rt. Los sólidos resultantes se trituraron con EtOAc/heptano (1/10 v/v, 2 x 150 ml) para producir óxido de (2-aminofenilo) dimetilfosfina como un sólido marrón claro.

Paso 2: (2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina

[0303]

5



10 **[0304]** 2,4,5-tricloropirimidina (54,2 g, 0,296 mol, 1,0 eq.), (2-aminofenilo)óxido de dimetilfosfina (50,0 g, 0,296 mol, 1,0 eq.), carbonato de potasio (49,1 g, 0,355 mol, 1,2 eq.) y bisulfato de tetrabutilamonio (10,2 g, 0,03 mol, 0,1 eq.) se combinaron en DMF (1050 ml) y se calentaron a 65°C durante ~ 8,0-8,5 h. Durante el transcurso del calentamiento, se formó una suspensión blanquecina. Tras enfriar, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. Los sólidos recogidos se aclararon con DMF (2 x 50 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (1,3 l) y agua (350 ml). La capa acuosa se aisló y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20% p/p, 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo) óxido de dimetilfosfina como un sólido blanquecino.

20 **Síntesis alternativa de 2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina**

[0305] 2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo)dimetilfosfina puede ser sintetizada usando las condiciones de la Tabla 28 de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

25

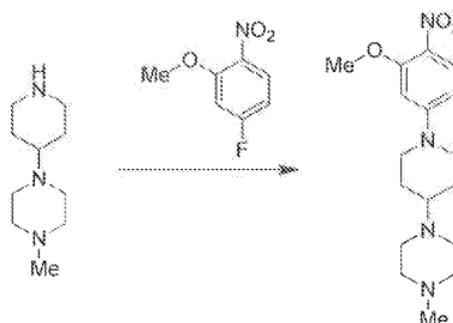
Entra da	Cantidad de óxido de (2-aminofenilo)-dimetilfosfina	Cantidad de 2,4,5-tricloropirimidina	Base (equivalentes)	Catalizador de transferencia de fase (% en moles)	Disolvente(s), Condiciones
1	1,0 eq.	1,1 eq.	K ₂ CO ₃ (3 eq.)	N/A	DMF 120°C, 6-8 h
2	1,0 eq.	1,1 eq.	Cs ₂ CO ₃ (2,5 eq.)	N/A	Reflujo de acetona
3	1,0 eq.	1,2 eq.	K ₂ CO ₃ (2,5 eq.)	N/A	Reflujo de acetona
4	1,0 eq.	1,1 eq.	Et ₃ N (2,5 eq.)	N/A	MeCN ta, luego 80°C durante 6-8 h
5	1,0 eq.	1,1 eq.	Et ₃ N (2,5 eq.)	<i>n</i> -Bu 4 l (10 % en moles)	MeCN 80°C 6-8 h
6	1,0 eq.	1,1 eq.	KHCO ₃ (1,2 eq.)	<i>n</i> -Bu 4 l (5% en moles)	PhMe/H ₂ O (1/1, v/v) ta a reflujo
7	1,0 eq.	1,1 eq.	KHCO ₃ (1,2 eq.)	<i>n</i> -Bu 4 l (5% en moles)	THF/H ₂ O (1/1, v/v) ta a reflujo
8	1,0 eq.	1,2 eq.	KHCO ₃ (1,2 eq.)	<i>n</i> -Bu 4 l (5% en moles)	2-Me THF/H ₂ O (1/1, v/v) ta a reflujo
9	1,0 eq.	1,1 eq.	LiHMDS (solución 2 M en THF, 2,1 eq.)	N/A	-60°C
10	1,0 eq.	1,0 eq.	K ₂ CO ₃ (1,2 eq.)	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄ (10 % en moles)	2-Me-THF 65-70°C, 7-8 h
11	1,0 eq.	1,0 eq.	K ₂ CO ₃ (1,2 eq.)	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄ (10 % en moles)	DMF 60°C, 4-6 h

50

Paso 3: 1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenilo)piperidina-4-ilo)-4-metilpiperazina

[0306]

55



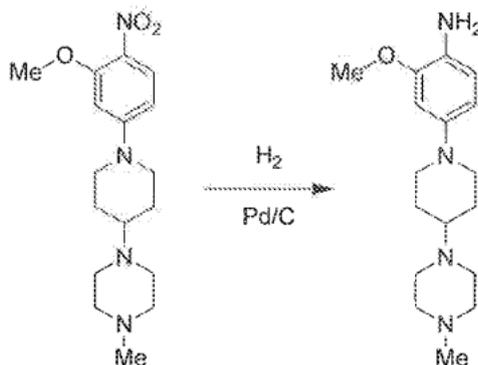
60

65

[0307] Una mezcla de 5-fluoro-2-nitroanisol (85,6 g, 0,5 mol, 1,0 eq.), 1-metilo-4-(piperidina-4-ilo)piperazina (91,7 g, 0,5 mol, 1,0 eq.) y se agitó carbonato de potasio (138,5 g, 1,0 mol, 2,0 eq.) en MeCN (500 ml) a reflujo durante aproximadamente 13 h. Después de enfriar a ta, se añadió DCM (1 l) a la mezcla y se filtró la mezcla resultante. El residuo recogido se lavó con DCM (500 mL). Los filtrados combinados se lavaron con agua (400 ml) y salmuera (20% p/p, 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenilo)piperidina-4-ilo)-4-metilpiperazina como un sólido amarillo.

Paso 4: 2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)anilina

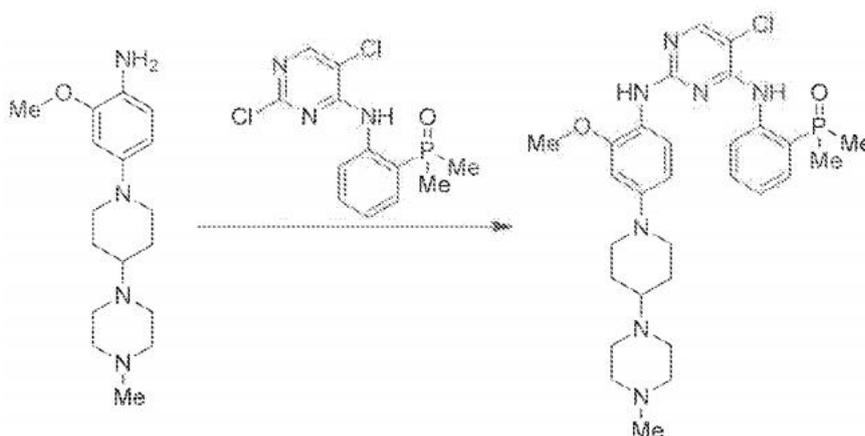
[0308]



[0309] Una mezcla de 1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenilo)piperidina-4-ilo)-4-metilpiperazina (78 g, 0,233 mol) y Pd/C (carga al 10%, 50% húmedo, 4 g, ~ 2,5% en peso) en EtOH (800 ml) se agitó en una atmósfera de atmósfera de hidrógeno (~ 20 psi) durante ~ 2,5 h. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite (50 g) y el lecho de Celite se enjuagó con EtOH (2 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para producir 2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)anilina en forma de un sólido púrpura.

Paso 5: (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)fenilo)amino)pirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina

[0310]



[0311] Una mezcla de (2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina (55 g, 0,174 mol, 1,0 eq), 2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)anilina (74,2 g, 0,244 mol, 1,4 eq.) y HCl en EtOH (2,5 M, 175 ml) se agitó en 2-metoxietanol (750 ml) a 120°C durante -6 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua (400 ml) y se lavó con EtOAc (500 ml). Se añadió hidróxido de sodio acuoso (20% p/p) a la capa acuosa hasta que el pH fue -12 (determinado mediante papel de pH). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/MeOH (9/1 v/v, 250 ml) y EtOAc/heptano (1/2 v/v, 300 ml), secuencialmente, a ta durante ~1 h, y luego se filtró para producir un sólido de color claro (Lote A).

[0312] Otro lote de (2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)fenilo)amino)pirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina se preparó usando (2-((2,5-dicloropirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina (50,8 g, 0,161 mol, 1,0 eq.), 2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)anilina (68,4 g, 0,225 mol, 1,4 eq.) y HCl en EtOH (2,5 M, 160 ml) en 2-metoxietanol (650 ml). Después del tratamiento descrito

anteriormente, se obtuvo un sólido (Lote B).

[0313] Los dos lotes (lote A y lote B) se combinaron y se trituraron con MeOH/EtOAc (1% v/v, 500 ml) y MeOH/EtOAc (2,5% v/v, 500 ml) a temperatura ambiente durante ~ 30 min, y luego se filtraron. Después, los sólidos aislados se trituraron con EtOAc caliente (500 ml) durante 15 minutos seguido de enfriamiento a ta y luego filtración. A continuación, los sólidos aislados se trituraron en MeOH/EtOAc caliente (2% v/v, 500 ml) durante 15 minutos seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y filtración. Luego, los sólidos aislados se trituraron en DCM (750 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para producir 2-((5-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)piperidina-1-ilo)fenilo)amino)pirimidina-4-ilo)amino)fenilo)óxido de dimetilfosfina como un sólido beige. 127 g, 65% de rendimiento. ¹H RMN: consulte la Tabla 2. ESI-MS m/s: 584,2 [M+H]⁺.

VI. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

[0314] Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación representativas de los compuestos como se describen en el presente documento (el ingrediente activo se denomina "Compuesto") para uso terapéutico o profiláctico en humanos pueden ser las siguientes:

20	<u>(a) Tableta I</u>		<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto		100
	Lactosa Ph.Eur		182,75
	Croscarmelosa sódica		12,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)		2,25
25	Estearato de magnesio		3,0
	<u>(b) Tableta II</u>		<u>mg/comprimido</u>
	Compuesto		50
	Lactosa Ph.Eur		223,75
30	Croscarmelosa sódica		6,0
	Almidón de maíz 15,0		2,25
	Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)		3,0
	Estearato de magnesio		
35	<u>(c) Tableta III</u>		<u>mg/tableta</u>
	Compuesto		1,0
	Lactosa Ph.Eur		93,25
	Croscarmelosa sódica		4,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)		0,75
40	Estearato de magnesio		1,0 - 76
	<u>(d) Cápsula</u>		<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto		10
	Lactosa Ph.Eur		486,5
45	Magnesio		1,5
	<u>(e) Inyección I</u>		<u>(50 mg/ml)</u>
	Compuesto		5,0% p/v
	Solución de hidróxido de sodio 1 M		15,0% v/v
50	Ácido clorhídrico 0,1 M		(para ajustar el pH a 7,6)
	Polietilenglicol 400		4,5% p/v
	Agua para inyección al 100%		
55	<u>(f) Inyección II</u>		<u>(10 mg/mL)</u>
	Compuesto		1,0% p/v
	Fosfato de sodio BP		3,6% p/v
	O. 1 M Solución de hidróxido de sodio		15,0% v/v
60	Agua para inyección al 100%		
	<u>(g) Inyección III</u>		<u>(1 mg/mL, tamponado a pH 6)</u>
	Compuesto		0,1% p/v
	Fosfato de sodio BP		2,26% p/v
65	Ácido cítrico		0,38% p/v

	(h) Aerosol I	mg/mL
5	Compuesto	10,0
	Trioleato de sorbitán	13,5
	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
	(i) Aerosol II	mg/mL
10	Compuesto	0,2
	Trioleato de sorbitán	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
	Diclorotetrafluoroetano	1094,0
15	(j) Aerosol III	mg/ml
	Compuesto	2,5
	Trioleato de sorbitán	3,38
	Triclorofluorometano	67,5
20	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
	(k) Aerosol IV	mg/ml
25	Compuesto	2,5
	Lecitina de soja	2,7
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6
30	(l) Ungüento	unidad/mL
	Compuesto	40 mg
	Etanol	300 µL
	Agua	300 µL
	1-Dodecilazacicloheptano	50 µL
35	Propilenglicol	a 1 mL

[0315] Estas formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) pueden revestirse entéricamente por medios convencionales, si se desea para proporcionar un revestimiento de acetato ftalato de celulosa, por ejemplo. En determinadas realizaciones, los comprimidos adecuados para administración oral contienen aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 150 mg o aproximadamente 180 mg de la Forma A sustancialmente pura de brigatinib, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como los descritos en este documento. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa 65% del valor que se modifica. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) se pueden usar junto con dispensadores de aerosol de dosis medidas estándar, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja pueden reemplazarse por un agente de suspensión alternativo como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

VII. INHIBICIÓN DE LA CINASA

[0316] Los compuestos como se describen en el presente documento se seleccionaron para determinar la actividad de inhibición de la cinasa como sigue. Las quinasas adecuadas para su uso en el siguiente protocolo incluyen: ALK, Jak2, b-Raf, c-Met, Tie-2, FLT3, Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, FLT1, Tek, InsR y AKT.

[0317] Las quinasas se expresan ya sea como dominios de quinasa o construcciones de longitud completa fusionadas con proteínas de fusión etiquetadas por glutatión S-transferasa (GST) o polihistidina en *E. coli* o sistemas de expresión de Baculovirus-High Five. Se purifican hasta casi la homogeneidad mediante cromatografía de afinidad como se describió anteriormente (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). En algunos casos, las quinasas se coexpresan o mezclan con polipéptidos reguladores purificados o parcialmente purificados antes de medir la actividad.

[0318] La actividad y la inhibición de la quinasa se pueden medir mediante protocolos establecidos (véase, por ejemplo, Braunwalder et al., 1996). En tales casos, la transferencia de $^{33}\text{PO}_4$ de ATP a los sustratos sintéticos poli(Glu, Tyr) 4:1 o poli(Arg, Ser) 3:1 adheridos a la superficie bioactiva de las placas de microtitulación se toma como una medida de actividad de enzima. Después de un período de incubación, se mide la cantidad de fosfato transferido lavando primero la placa con ácido fosfórico al 0,5%, añadiendo centelleo líquido y luego contando en un detector de centelleo líquido. El CI_{50} está determinado por la concentración de compuesto que provoca una reducción del 50% en la cantidad de

³³P incorporado en el sustrato unido a la placa.

[0319] Otros métodos que confían en la transferencia de fosfato a un sustrato de péptido o polipéptido que contiene tirosina, serina, treonina o histidina, solos, en combinación unos con otros, o en combinación con otros aminoácidos, en solución o inmovilizado (es decir, fase sólida) también son útiles.

[0320] Por ejemplo, la transferencia de fosfato a un péptido o polipéptido puede también ser detectada usando proximidad de centelleo, polarización de la fluorescencia y la fluorescencia resuelta en el tiempo homogéneo. Alternativamente, la actividad quinasa se puede medir usando métodos basados en anticuerpos en los que se puede usar un anticuerpo o polipéptido como reactivo para detectar el polipéptido diana fosforilado.

[0321] Para obtener información adicional de antecedentes en tales metodologías de ensayo, ver p. ej., Braunwalder et al., 1996, Anal. Biochem. 234 (1): 23; Cleaveland y col., 1990, Anal Biochem. 190 (2): 249; Gish y col. (1995). Protein Eng. 8 (6): 609; Kolb y col. (1998). Drug Discov. Toda V. 3: 333; Lehr y col. (1996). Gene 169 (2): 27527 - 87; Seethala y col. (1998). Anal Biochem. 255 (2): 257; Wu y col. (2000).

[0322] La inhibición de la actividad de tirosina quinasa ALK se puede demostrar utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, en un método, se puede ensayar la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad quinasa de ALK expresada en baculovirus usando una modificación del protocolo ELISA informado para trkA en Angeles, TS et al., Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55. Fosforilación del sustrato, fosfolipasa C-gamma (PLC-γ) generada como una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) como se informa en rotin, D. et al., EMBO J. 1992, 11, 559-567 puede ser detectado con anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio y medido por fluorescencia de resolución temporal (TRF). En este ensayo, la placa de 96 pocillos se recubre con 100 μL/pocillo de 10 μg/mL de sustrato (fosfolipasa C-γ en solución salina tamponada con tris(TBS). La mezcla de ensayo (volumen total = 100 μL/pocillo) que consiste en HEPES 20 mM (pH 7,2, ATP 1 μM (nivel de K_m), MnCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2,5% y diversas concentraciones del compuesto de prueba, se añade a la placa de ensayo. La reacción se inicia añadiendo la enzima (30 ng/mL ALK) y se deja actuar a 37 grados C durante 15 minutos. La detección del producto fosforilado se puede realizar agregando 100 μL/pocillo de anticuerpo PT66 marcado con Eu-N1 (Perkim Elmer nº AD0041). La incubación a 37°C continúa durante una hora, seguida de la adición de 100 ml de solución de mejora (por ejemplo, Wallac nº 1244-105). La placa se agita suavemente y después de treinta minutos, se puede medir la fluorescencia de la solución resultante (por ejemplo, usando EnVision 2100 (o 2102) Multilabel lector de Placas de Perkin Elmer).

[0323] El análisis de datos puede realizarse entonces. Los valores CI₅₀ pueden ser calculados representando el porcentaje de inhibición frente al log₁₀ de concentración de compuesto.

[0324] La inhibición de la actividad de tirosina quinasa ALK también se puede medir usando el dominio de cinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de quinasa VEDG-R descrito en J. Wood et al., Cancer Res 2000, 60, 2178-2189. Los ensayos enzimáticos in vitro que utilizan proteína tirosina quinasa GST-ALK se pueden realizar en una placa de 96 pocillos como ensayo de unión al filtro en Tris.HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Ci 0,1 μ/ensayo (= 30 μL) [γ-³³P]-ATP, 2 μM ATP, 3 μg/mL poli (Glu, tyr 4:1) Poli-EY (sigma P-0275), 1% DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se pueden incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden terminar agregando 50 ml de EDTA 125 mM y la mezcla de reacción se puede transferir a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA) previamente humedecida con metanol y rehidratada durante 5 minutos con agua. Después del lavado (0,5% H₃PO₄), las placas se pueden contar en un contador de centelleo líquido. Los valores CI₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal de la inhibición porcentual.

[0325] Ciertos compuestos como se describe en este documento también se han demostrado efectos inhibidores citotóxicos o de crecimiento en otras líneas celulares de cáncer de tumor y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos se analizan para determinar la actividad antitumoral usando ensayos in vivo e in vitro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, los exámenes iniciales de compuestos para identificar fármacos contra los candidatos de cáncer se realizan en ensayos celulares. Los compuestos identificados por tener actividad antiproliferativa en tales ensayos basados en células se pueden analizar posteriormente en organismos completos para determinar la actividad antitumoral y la toxicidad. En términos generales, los exámenes basados en células se pueden realizar de manera más rápida y rentable en comparación con los ensayos que usan organismos completos. Como se describe en el presente documento, los términos actividad "antitumoral" y "anticancerígena" se usan indistintamente.

[0326] Métodos basados en células para medir la actividad antiproliferativa son bien conocidos y se pueden utilizar para caracterización comparativa de compuestos como se describe aquí. En general, los ensayos de proliferación celular y viabilidad celular están diseñados para proporcionar una señal detectable cuando las células son metabólicamente activas. Los compuestos pueden ensayarse para determinar la actividad antiproliferativa midiendo cualquier disminución observada en la actividad metabólica de las células después de la exposición de las células al compuesto. Los métodos comúnmente utilizados incluyen, por ejemplo, la medición de la integridad de la membrana (como una medida de la viabilidad celular) (por ejemplo, usando exclusión de azul tripán) o la medición de la síntesis de ADN (por ejemplo, midiendo la incorporación de BrdU o 3H-timidina).

- 5 **[0327]** Algunos métodos para ensayar la proliferación celular usan un reactivo que se convierte en un compuesto detectable durante la proliferación celular. Dichos reactivos son sales de tetrazolio e incluyen, sin limitación, bromuro de MTT (3-(4, 5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazolio; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), MTS (3-(4, 5-dimetiltiazol-2-ilo)-5-(3-carboximetoxifenilo)-2-(4-sulfofenilo)-2H-tetrazolio), XTT (2,3-Bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenilo)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida), INT, NBT y NTV (Bemas y col. *Biochim Biophys Acta* 1451 (1): 73-81, 1999). Los ensayos más comúnmente utilizados que utilizan sales de tetrazolio detectan la proliferación celular al detectar el producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazán azul, que se detectan fácilmente mediante métodos espectroscópicos (Mosman. *J. Immunol. Methods*. 65: 55-63, 1983).
- 10 **[0328]** Otros métodos para ensayar la proliferación celular implican incubar células en un medio de crecimiento dado con y sin los compuestos a ensayar. Las condiciones de crecimiento para diversas células procariontas y eucariotas son bien conocidas por los expertos en la técnica (Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology*. Wiley and Sons. 1999; Bonifacino et al. *Current Protocols in Cell Biology*. Wiley and Sons. 1999). Para detectar la proliferación celular, las sales de tetrazolio se añaden a las células cultivadas incubadas para permitir la conversión enzimática al producto detectable por las células activas. Se procesan las células y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazán. Además, los kits disponibles comercialmente, que incluyen reactivos y protocolos, están disponibles como ejemplos, de Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Trevigen (Gaithersburg, MD).
- 15 **[0329]** Además, una amplia variedad de tipos de células se puede utilizar para seleccionar compuestos para actividad antiproliferativa, incluyendo las siguientes líneas celulares, entre otros: COLO 205 (cáncer de colon), DLD-1 (cáncer de colon), HCT-15 (cáncer de colon), HT29 (cáncer de colon), HEP G2 (hepatoma), K-562 (leucemia), A549 (pulmón), NCI-H249 (pulmón), MCF7 (mamario), MDA-MB- 231 (mamario), SAOS -2 (osteosarcoma), OVCAR-3 (ovario), PANC-1 (páncreas), DU-145 (próstata), PC-3 (próstata), ACHN (renal), CAKI-1 (renal), MG-63 (Sarcoma).
- 20 **[0330]** Mientras que la línea celular puede ser de mamífero, células eucariotas de orden inferior tales como levaduras también se pueden utilizar para cribar compuestos. Las líneas celulares de mamíferos se derivan de humanos, ratas, ratones, conejos, monos, hámsteres y cobayas, ya que las líneas celulares de estos organismos están bien estudiadas y caracterizadas. Sin embargo, también se pueden utilizar otros.
- 25 **[0331]** Las líneas celulares de mamíferos adecuadas se derivan a menudo de tumores. Por ejemplo, los siguientes tipos de células tumorales pueden ser fuentes de células para el cultivo de células: melanoma, la leucemia mieloide, los carcinomas de pulmón, mama, ovarios, colon, riñón, próstata, páncreas y testículos), cardiomiocitos, células endoteliales, células epiteliales, linfocitos (células T y células B), mastocitos, eosinófilos, células de la íntima vascular, hepatocitos, leucocitos, incluidos leucocitos mononucleares, células madre como hematopoyéticas, células madre neurales, cutáneas, pulmonares, renales, hepáticas y de miocitos (para su uso en la detección de factores de diferenciación y desdiferenciación), osteoclastos, condrocitos y otras células del tejido conectivo, queratinocitos, melanocitos, células hepáticas, células renales y adipocitos. Los ejemplos no limitantes de líneas de células de mamíferos que han sido ampliamente utilizadas por los investigadores incluyen HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 y CV1/EBNA-1.
- 30 **[0332]** Otros ensayos celulares pueden ser usados que se basan en un gen indicador para detectar las células metabólicamente activas. Los ejemplos no limitantes de sistemas de expresión de genes indicadores incluyen la proteína verde fluorescente (GFP) y la luciferasa. Como ejemplo del uso de GFP para detectar posibles fármacos antitumorales, Sandman et al. (*Chem Biol*. 6: 541-51) utilizaron células HeLa que contenían una variante inducible de GFP para detectar compuestos que inhibían la expresión de GFP y, por tanto, inhibían la proliferación celular.
- 35 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido
- 40 **[0332]** Otros ensayos celulares pueden ser usados que se basan en un gen indicador para detectar las células metabólicamente activas. Los ejemplos no limitantes de sistemas de expresión de genes indicadores incluyen la proteína verde fluorescente (GFP) y la luciferasa. Como ejemplo del uso de GFP para detectar posibles fármacos antitumorales, Sandman et al. (*Chem Biol*. 6: 541-51) utilizaron células HeLa que contenían una variante inducible de GFP para detectar compuestos que inhibían la expresión de GFP y, por tanto, inhibían la proliferación celular.
- 45 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido
- 50 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido
- 55 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido
- 60 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido
- 65 **[0333]** Un ejemplo de ensayo basado en Acell se muestra a continuación. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea celular pro-B murina, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK y la selección posterior de células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3 porque obtienen una señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por tanto, los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK anulan la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK puede superarse mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo que usa quinasa FLT3, ver E. Weisberg et al. *Cancer Cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibidora de los compuestos descritos en el presente documento se puede determinar como sigue: las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añade el compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no sea superior al 1% (v/v). Después de la adición, las placas se pueden incubar durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin el compuesto de prueba pueden experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK puede medirse mediante tinción Yopro™ (T Idziorek y col., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Luego, se añaden a cada pocillo 25 ml de tampón de lisis que consta de citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro de sodio 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unido

al ADN se determina mediante medición usando, por ejemplo, un lector CytoFluor II de 96 pocillos (PerSeptive Biosystems). El CI_{50} se puede determinar mediante un sistema asistido por computadora utilizando la fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicio}) / (ABS_{control} - ABS_{inicio})] \times 100$$

en la que ABS es absorción. El valor CI_{50} en un experimento de este tipo se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50% menor que el obtenido usando el control sin inhibidor.

[0334] La acción antiproliferativa de los compuestos como se describe en el presente documento también se pueden determinar en la línea celular humana KARPAS-299 de linfoma por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks et al. Int. J. Cancer 2002, 100, 49-56., utilizando la metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK.

[0335] En otro ejemplo, la actividad antiproliferativa puede determinarse utilizando la línea celular de linfoma KARPAS-299 en el siguiente procedimiento: Los compuestos como se describe en el presente documento se incubaron con las células durante 3 días, y el número de viables células en cada pocillo se midió indirectamente usando un ensayo de tetrazolio MTS (Promega). Este ensayo es un método colorimétrico para determinar el número de células viables mediante la medición de su actividad metabólica. Por ejemplo, la detección del producto de la conversión enzimática de sales de tetrazolio en derivados de formazán azul se logra midiendo la absorbancia a 490 nm usando un lector de placas. Se añadieron 40 ml del reactivo MTS a todos los pocillos excepto a los pocillos del borde y luego las placas se devolvieron a la incubadora a 37°C durante 2 horas. Luego se midió la absorbancia en cada pocillo a 490 nm usando un lector de placas Wallac Victor 2 V. El CI_{50} se calculó mediante la determinación de la concentración de compuesto requerida para disminuir los MTS de la señal en un 50% en curvas de mejor ajuste usando el software Microsoft XLfit, mediante la comparación con la línea base, el control de DMSO, como inhibición 0%.

[0336] Los compuestos identificados por tales ensayos celulares que tienen actividad anti-proliferación celular pueden entonces ensayar para la actividad anti-tumoral en organismos completos, tales como especies de mamíferos. Los sistemas de mamíferos bien caracterizados para estudiar el cáncer incluyen roedores como ratas y ratones. Normalmente, un tumor de interés se trasplanta a un ratón que tiene una capacidad reducida para montar una respuesta inmune al tumor para reducir la probabilidad de rechazo. Dichos ratones incluyen, por ejemplo, ratones desnudos (atímicos) y ratones SCID (inmunodeficiencia combinada grave). En los presentes ensayos pueden usarse otros ratones transgénicos tales como ratones que contienen oncogenes (véanse, por ejemplo, USP 4,736,866 y USP 5,175,383). Para una revisión y discusión sobre el uso de modelos de roedores para pruebas de drogas antitumorales, vea Kerbel (Cancer Metastasis Rev. 17: 301-304, 1998-99).

[0337] En general, los tumores de interés se implantan en un organismo de prueba por vía subcutánea. El organismo que contiene el tumor se trata con dosis de compuestos antitumorales candidatos. El tamaño del tumor se mide periódicamente para determinar los efectos del compuesto de prueba sobre el tumor. Algunos tipos de tumores se implantan en sitios distintos de los sitios subcutáneos (por ejemplo, sitios intraperitoneales) y la supervivencia se mide como criterio de valoración. Los parámetros que se van a ensayar con el cribado de rutina incluyen diferentes modelos tumorales, varias rutas tumorales y farmacológicas, y cantidades de dosis y programa. Para una revisión del uso de ratones en la detección de compuestos antitumorales, ver Corbett et al. (Invest New Drugs. 15: 207-218, 1997).

[0338] Los compuestos descritos en este documento tienen actividad inhibidora frente a una de tipo salvaje o mutante (especialmente un clínicamente relevante mutante) quinasa, especialmente una quinasa tal como ALK, Met, Jak2, bRaf, EGFR, Tie-2, FLT3 o otra quinasa de interés con un valor CI_{50} de 1 μ m o menos (tal como se determina usando cualquier ensayo de inhibición de quinasa científicamente aceptable), tal como con un CI_{50} de 500 nM o mejor, y aún tal como un valor CI_{50} de 250 nM o mejor; o

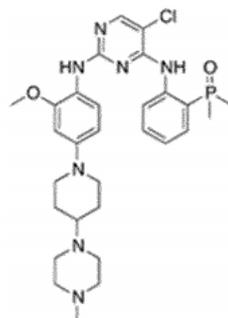
- actividad inhibidora frente a una quinasa dada con un valor CI_{50} al menos 100 veces menor que sus valores CI_{50} para otras quinasas de interés; o
- actividad inhibidora para ALK, Met, Jak2 o B-Raf con un 1 μ m o mejor valor CI_{50} contra cada uno; o
- un efecto citotóxico o inhibidor del crecimiento en líneas de células cancerosas mantenidas in vitro, o en estudios con animales usando un modelo de xenoinjerto de células cancerosas científicamente aceptable, (como Ba/F3 NPM-ALK, Ba/F3 EML4-ALK, Karpas 299 y/o células SU-DHL-1 con una potencia al menos tan grande como la potencia de inhibidores de ALK conocidos como NVP-TAE684 y PF2341066 entre otros, o con una potencia al menos dos veces mayor que la de inhibidores de ALK conocidos, o con una potencia al menos 10 veces que de los inhibidores de ALK conocidos según lo determinado por estudios comparativos.

[0339] Se encontró que los compuestos descritos en este documento inhiben potentemente una serie de dianas de quinasa importantes. Los compuestos exhibieron CI_{50} bajo 100 nM, y en muchos casos menores de 10 nM y, en algunos casos bajo 1 nM cuando se prueba como inhibidores de la quinasa, ALK, por ejemplo. Algunos compuestos eran inhibidores nanomolares de dígitos individuales de un panel de quinasas, incluyendo las quinasas como ALK,

FER, FLT3, FES/FPS, FAK/PTK2, BRK y otros.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de brigatinib



que es Forma A cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9 y 27,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3°2θ.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 y 27,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3°2θ.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos a 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1, y 27,7 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

4. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma cristalina es anhidra; que tiene una temperatura de inicio de fusión de 214,5°C; que tiene un espectro FT-IR con al menos una de las siguientes bandas de frecuencia:

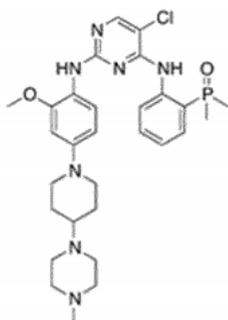
Frecuencia (cm-1)
3241,0, 3165,1
2980,0 a 2793,2
1616,4 a 1417,6
1441,1 a 1219,8
1354,6 a 1278,0
1307,4 a 1196,1
1163,6 a 1135,0
1094,9 a 794,6
867,4
768,6 a 716,8

que no es higroscópico;

que presenta una pérdida de peso del 0,23% al calentar de 30°C a 100°C; o con dimensiones de células unitarias de: a = 9,6 Å, b = 10,8 Å, c = 15,0 Å, α = 76°, β = 80° y γ = 74°.

5. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende elevar la temperatura de cristalización a 60°C y añadir una solución de NaOH a una velocidad lenta.

6. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:



que es la forma cristalina B **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 y 29,5 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ; que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos elegidos entre 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 y 23,2 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ; o

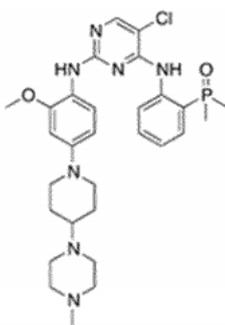
5 que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 y 23,2 °2θ, con una variación de $\pm 0,3$ °2θ.

7. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

10

15

20



25 que es la Forma C cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 y 27,4 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ;

que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ; o

que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ.

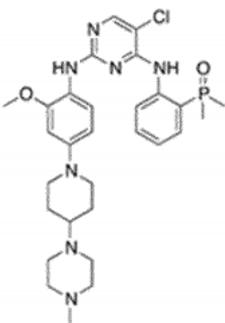
30

8. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

35

40

45



que es la Forma D cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 y 23,7 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ;

que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 y 23,7 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ; o

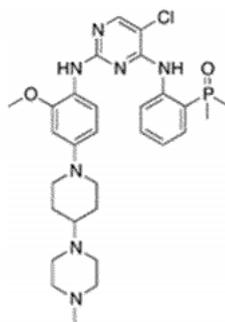
50 que está **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos a 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, y 23,7 °2θ, con una varianza de $\pm 0,3$ °2θ.

9. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

55

60

65



que es la Forma E cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8 y 29,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ;

5 que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 y 23,9 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o

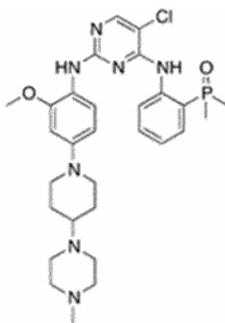
que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos seleccionados entre 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 y 23,9 °2θ, con una variación de ± 0,3 °2θ.

10. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

10

15

20



25 que es la Forma F cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ;

25

que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o

30

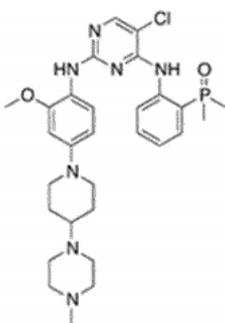
que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 y 27,1 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

11. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

35

40

45



50 que es la Forma G cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 y 26,8 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

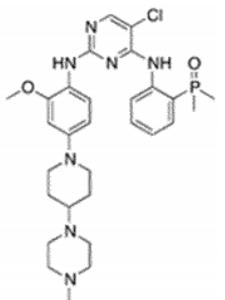
50

12. Una forma cristalina de brigatinib que tiene la estructura:

55

60

65



que es la Forma H cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos seleccionados de 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ;

5 que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos dos picos elegidos entre 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ; o

que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos a 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 y 21,3 °2θ, con una varianza de ± 0,3 °2θ.

10 **13.** Una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de brigatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y al menos un componente elegido del grupo que consiste en vehículos farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 **14.** La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que al menos una forma cristalina de brigatinib es la Forma A.

15. La forma cristalina de brigatinib de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un método para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto al menos una forma cristalina de brigatinib.

20 **16.** La forma cristalina de brigatinib para su uso de la reivindicación 15, en la que la al menos una forma cristalina de brigatinib es la Forma A.

25

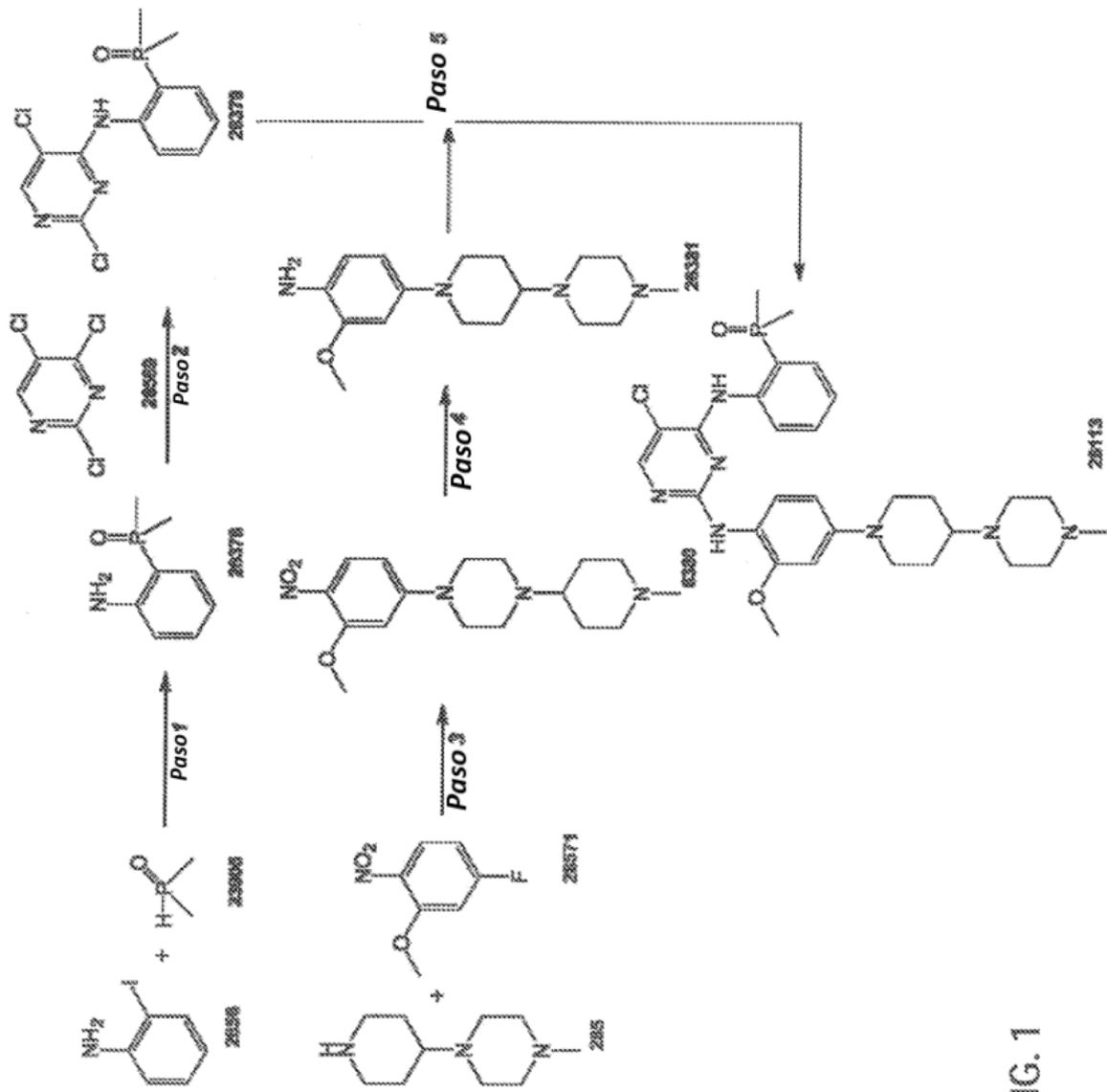


FIG. 1

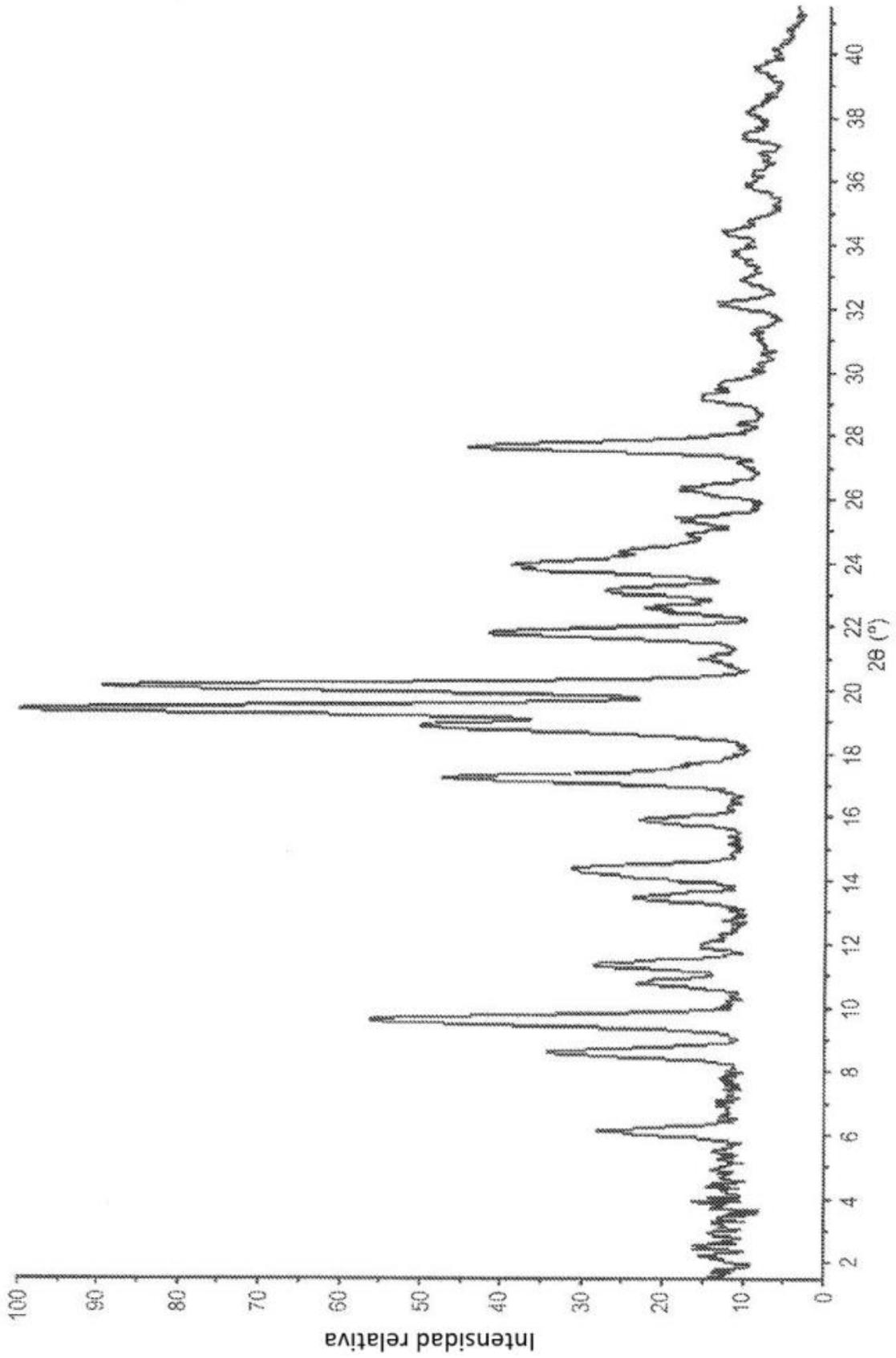


FIG. 2

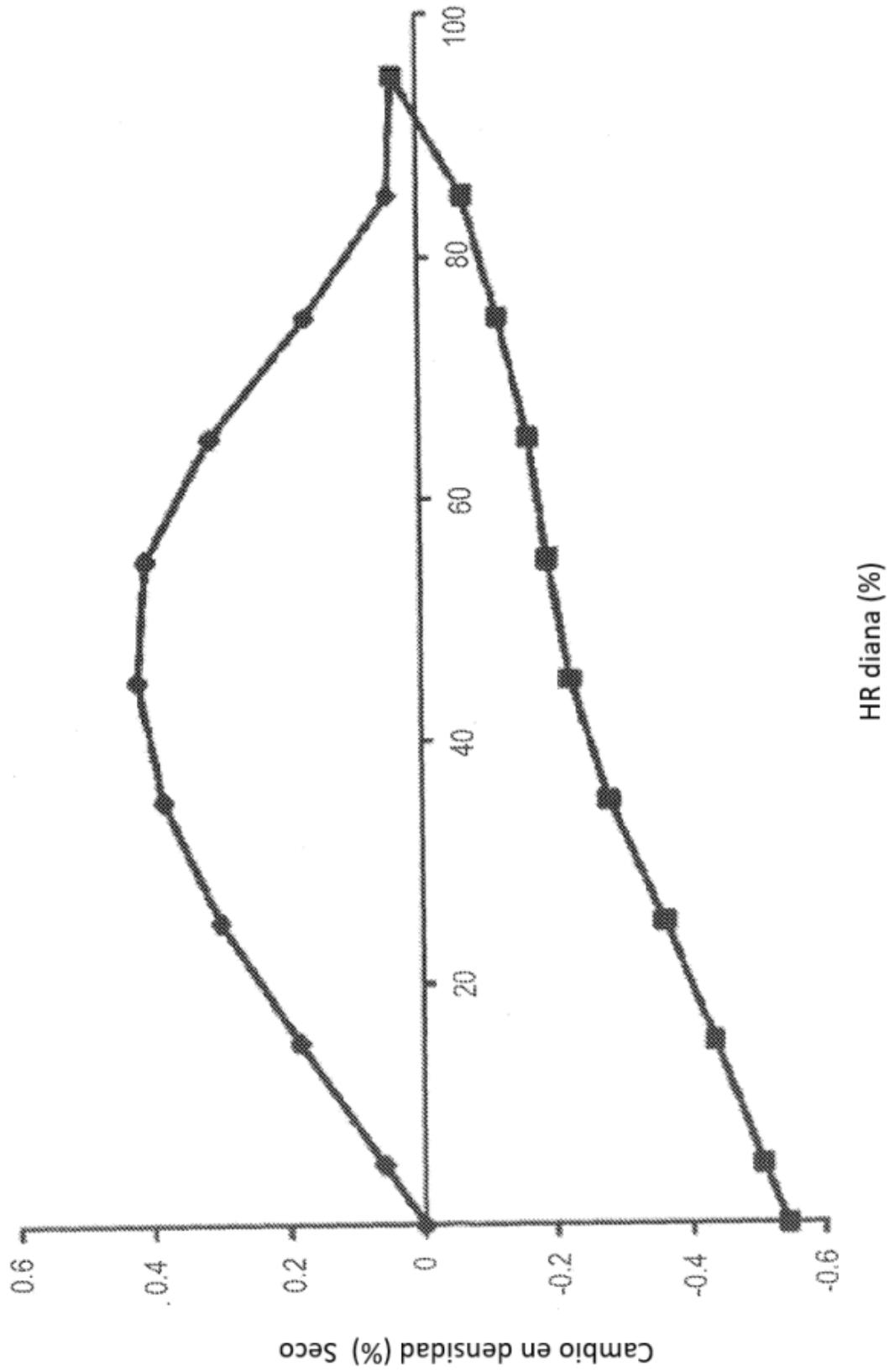


FIG. 3

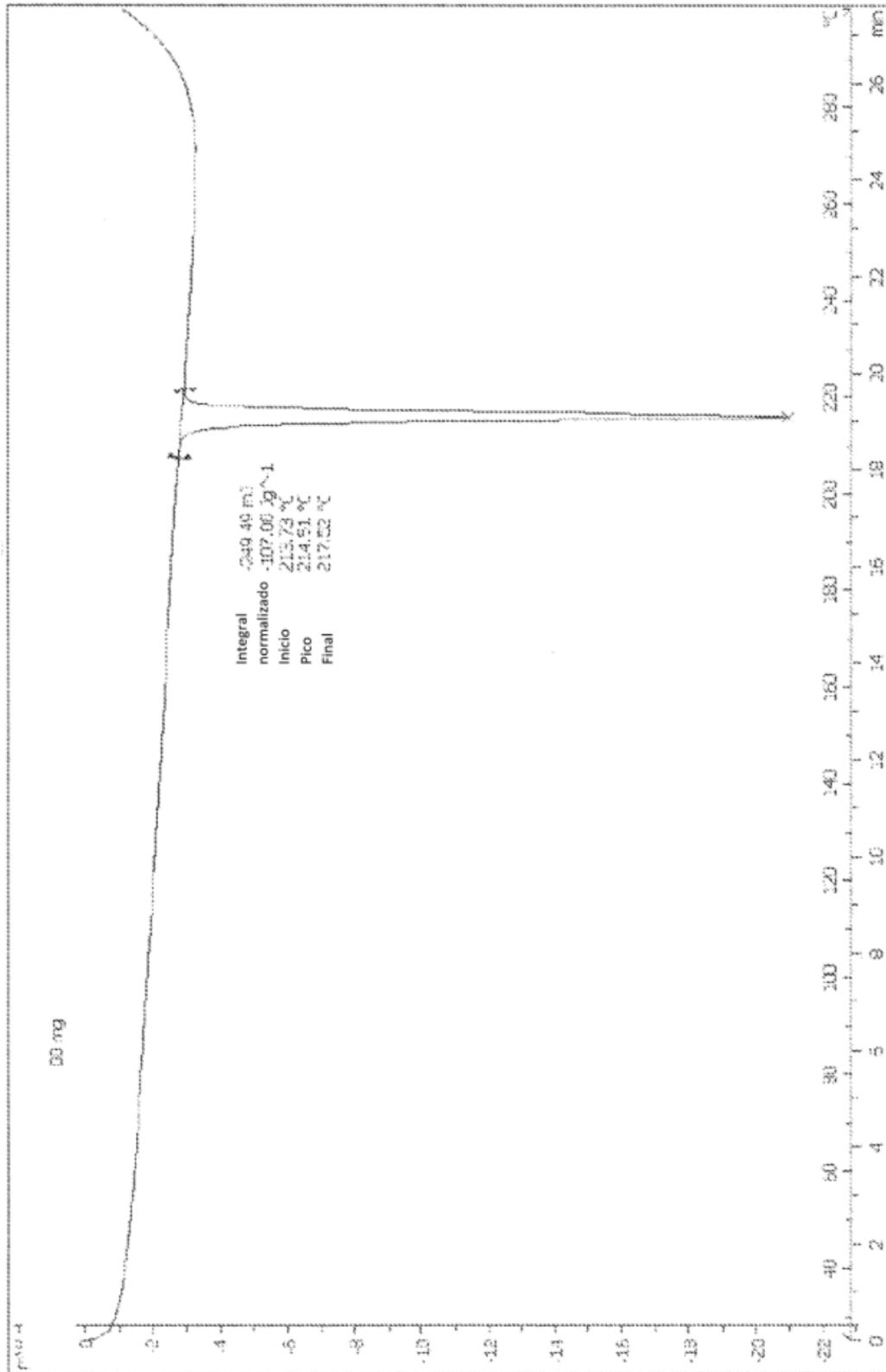


FIG. 4

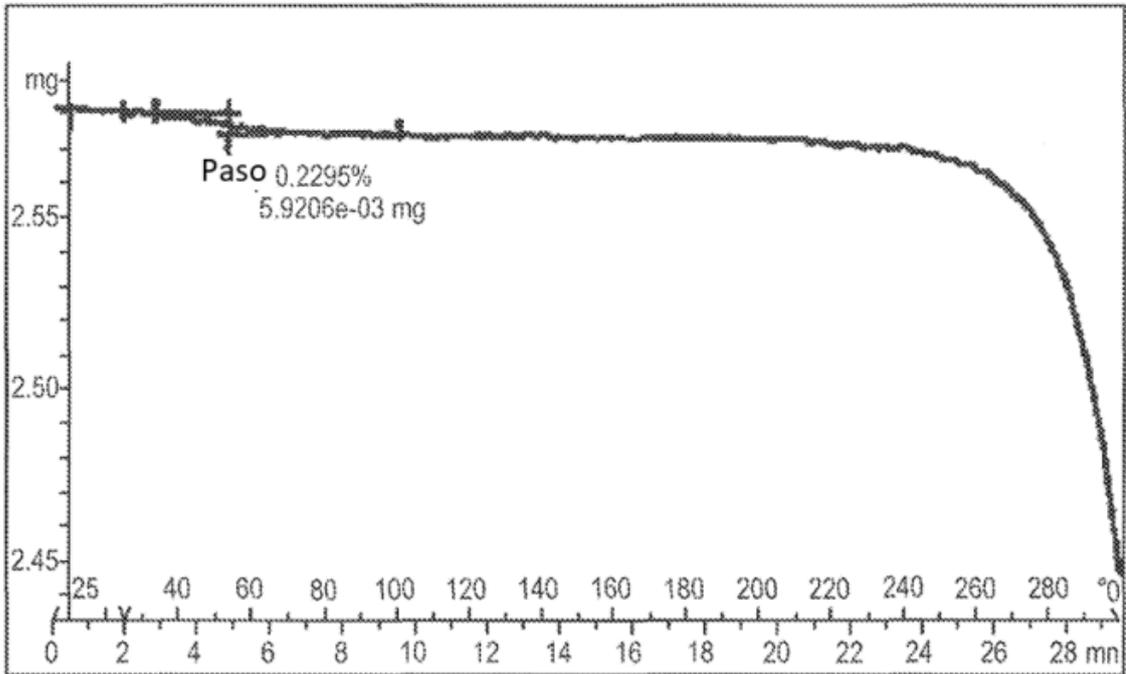


FIG. 5A

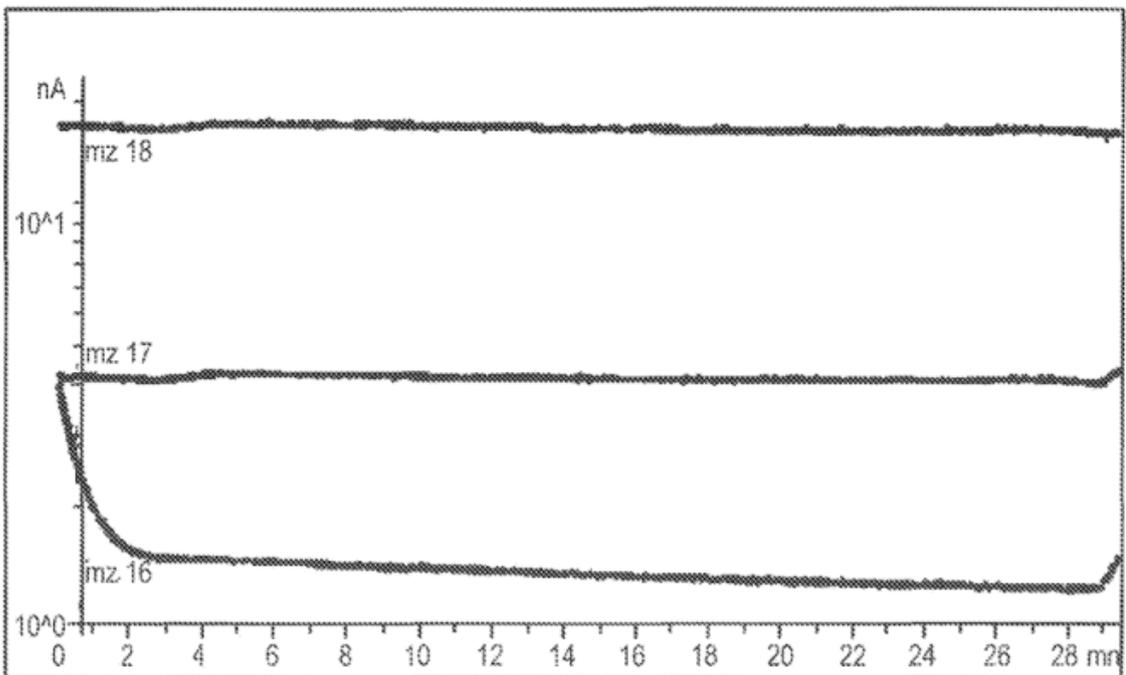


FIG. 5B

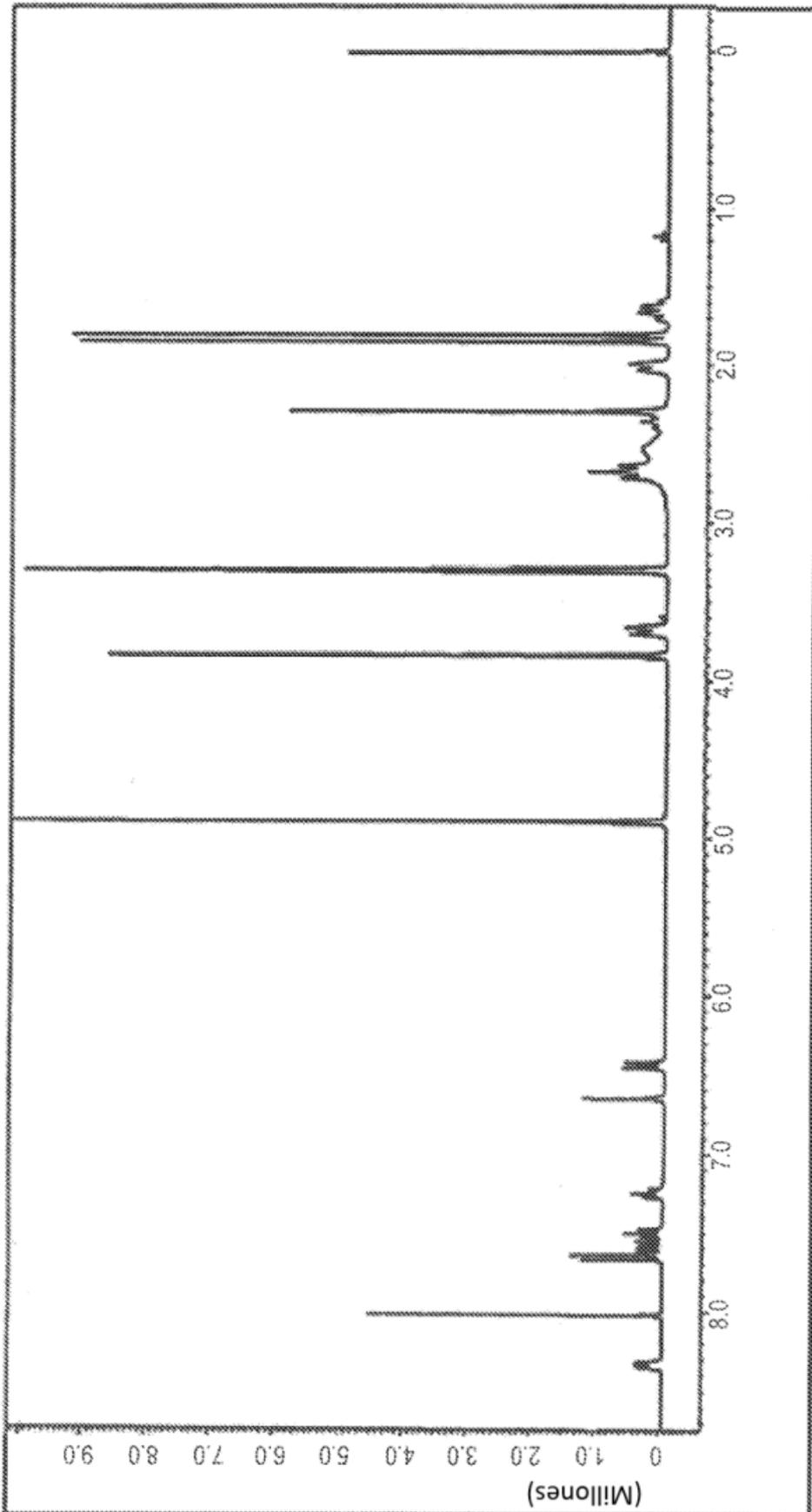


FIG. 6

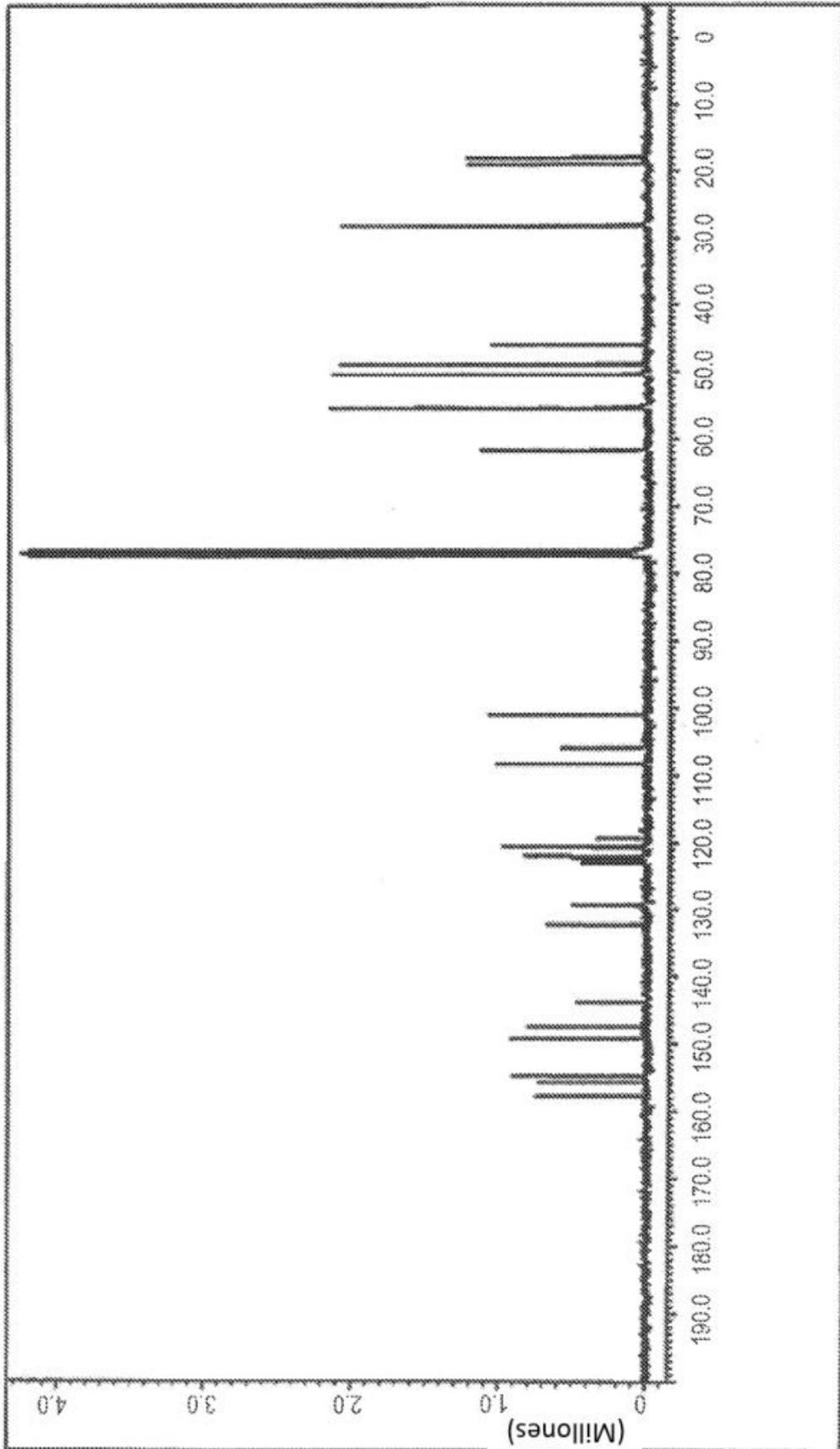


FIG. 7

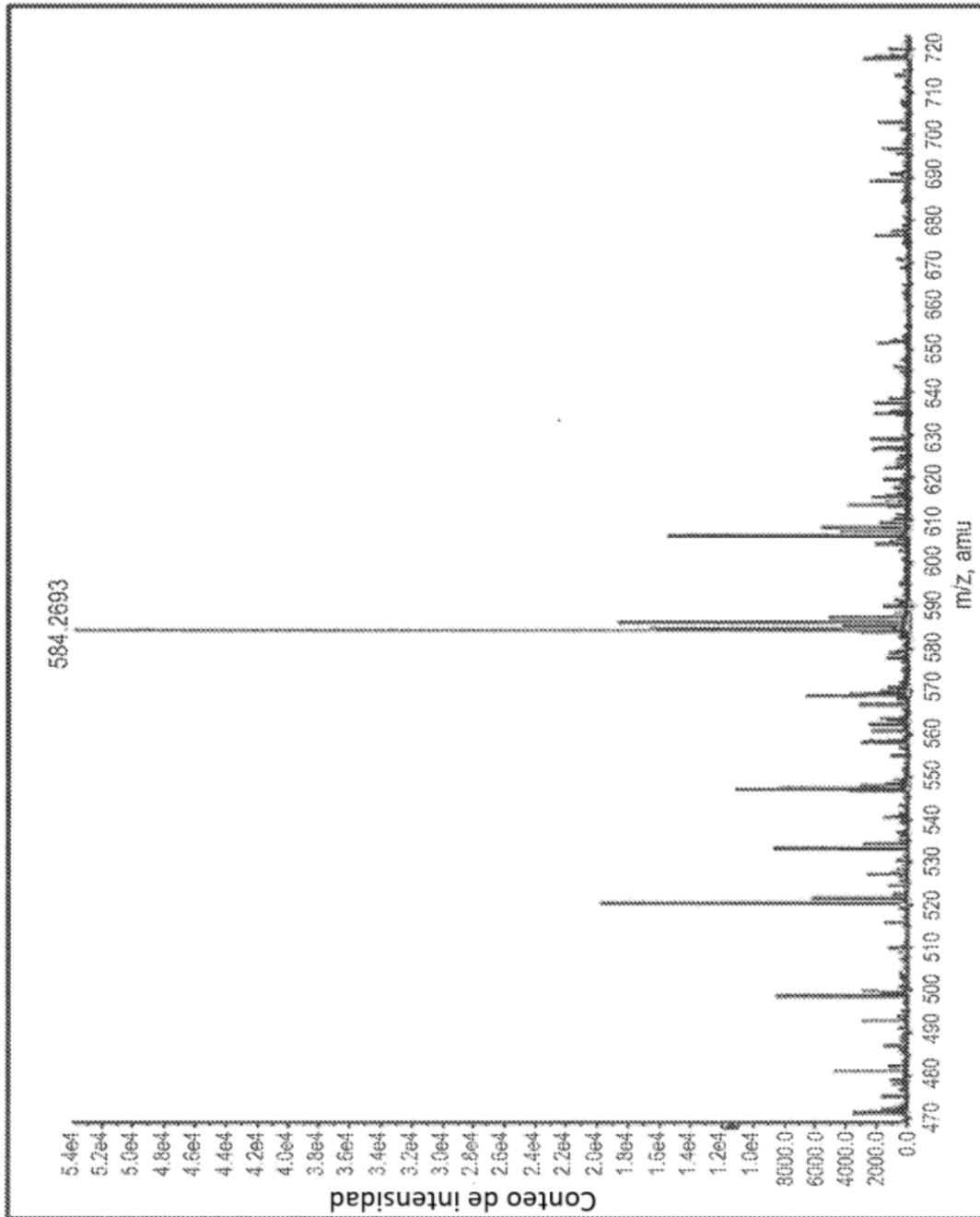


FIG. 8

FIG. 9A

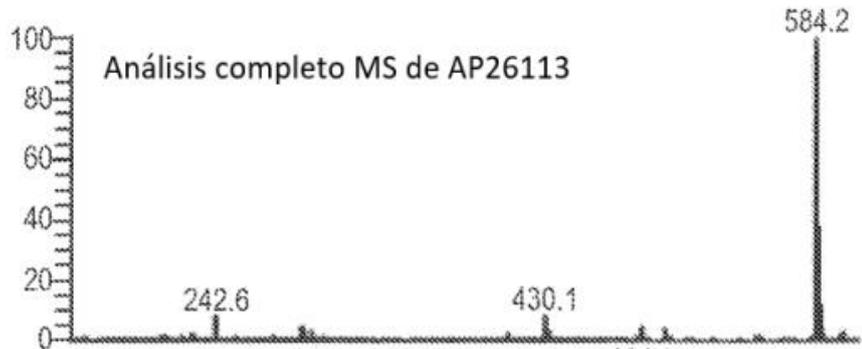


FIG. 9B

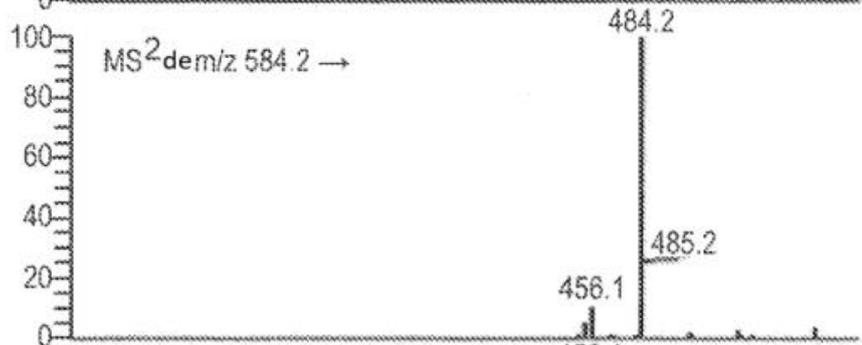


FIG. 9C

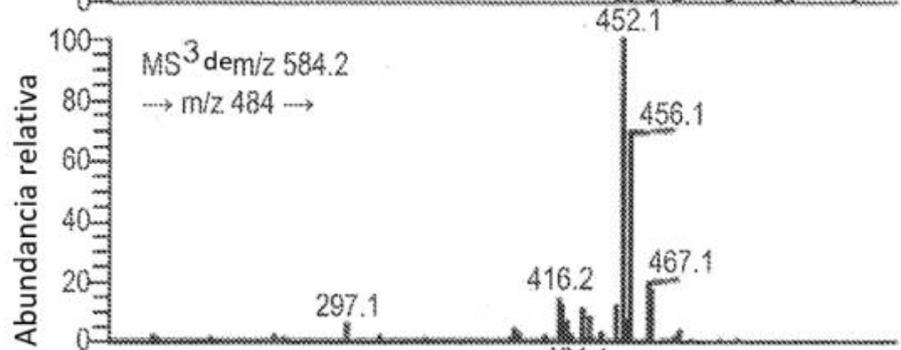


FIG. 9D

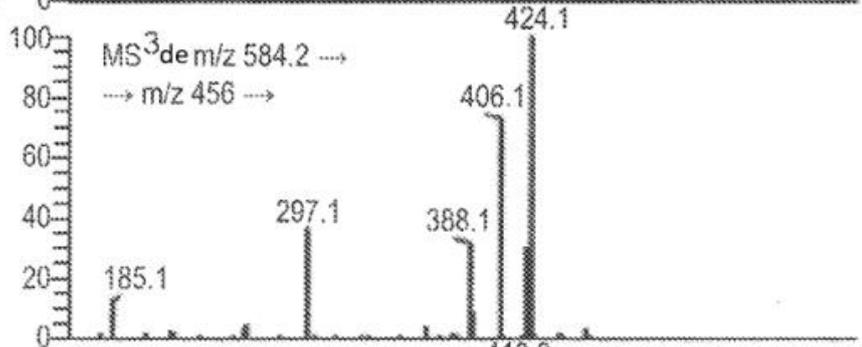
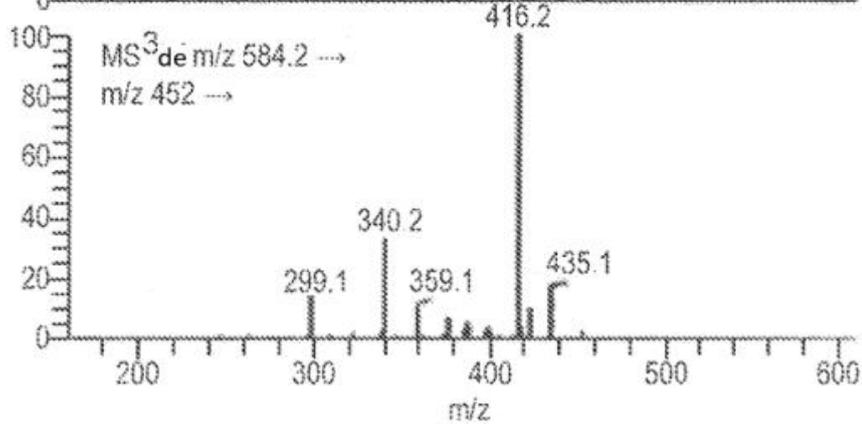


FIG. 9E



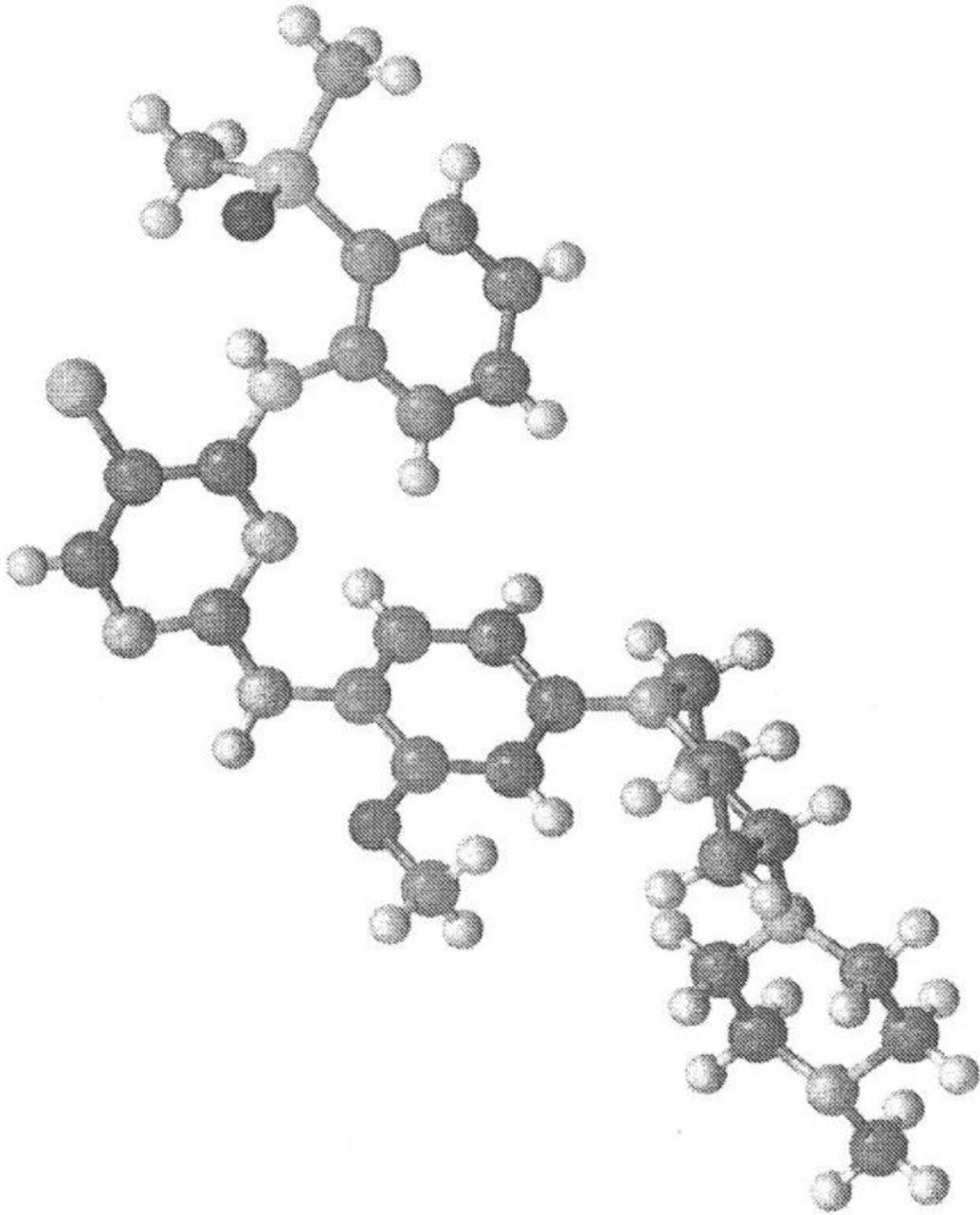


FIG. 10

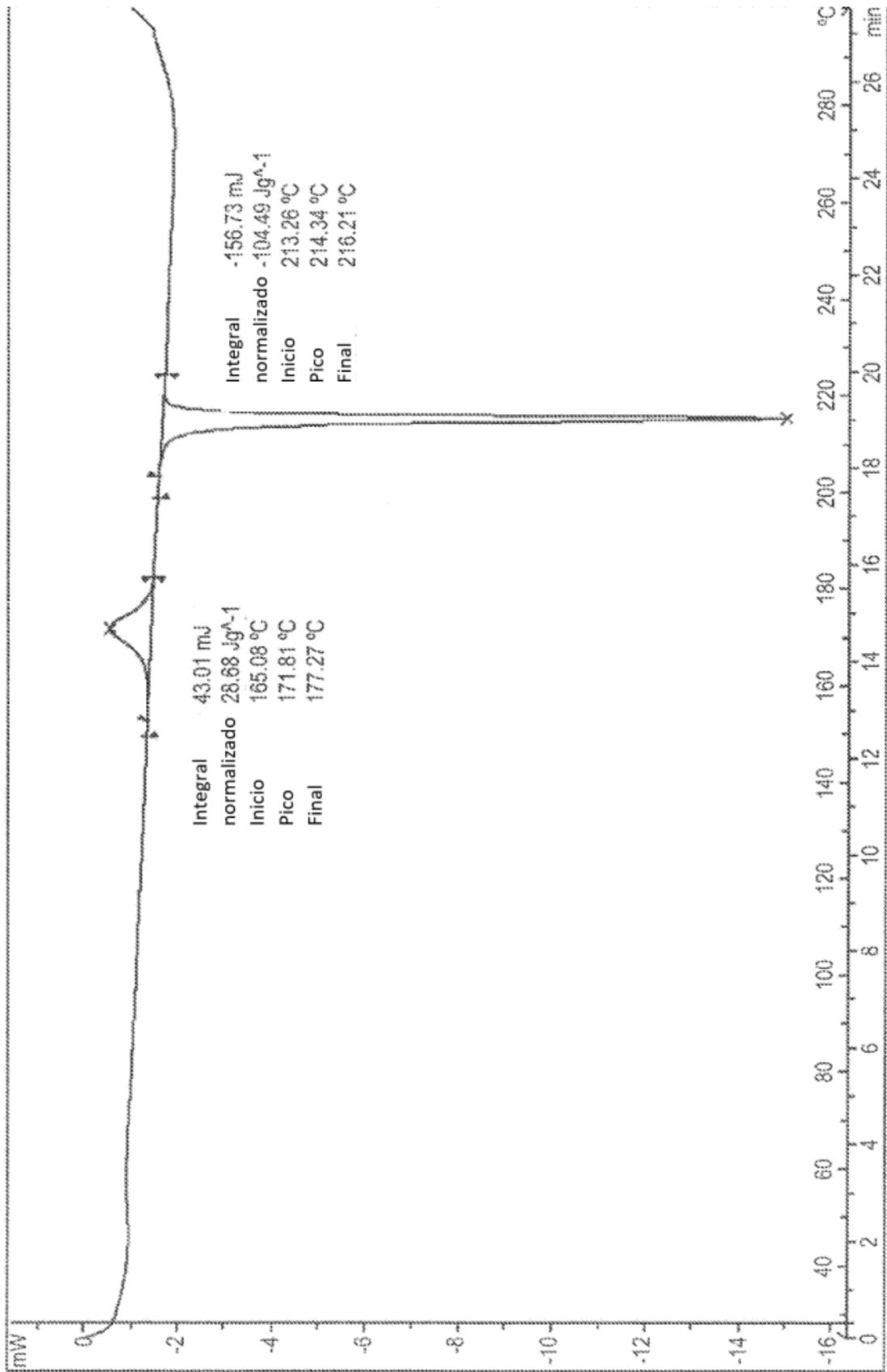


FIG. 11

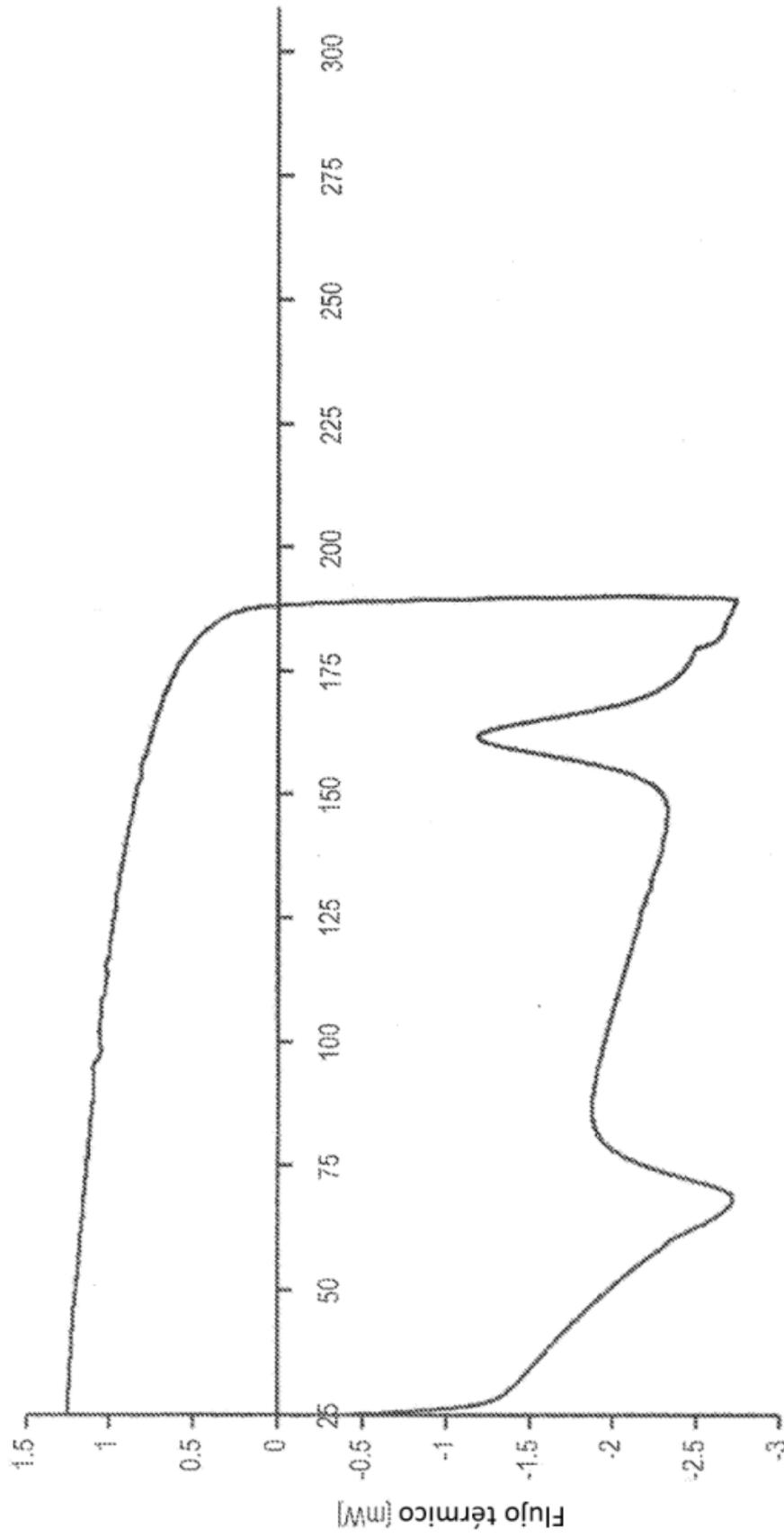


FIG. 12

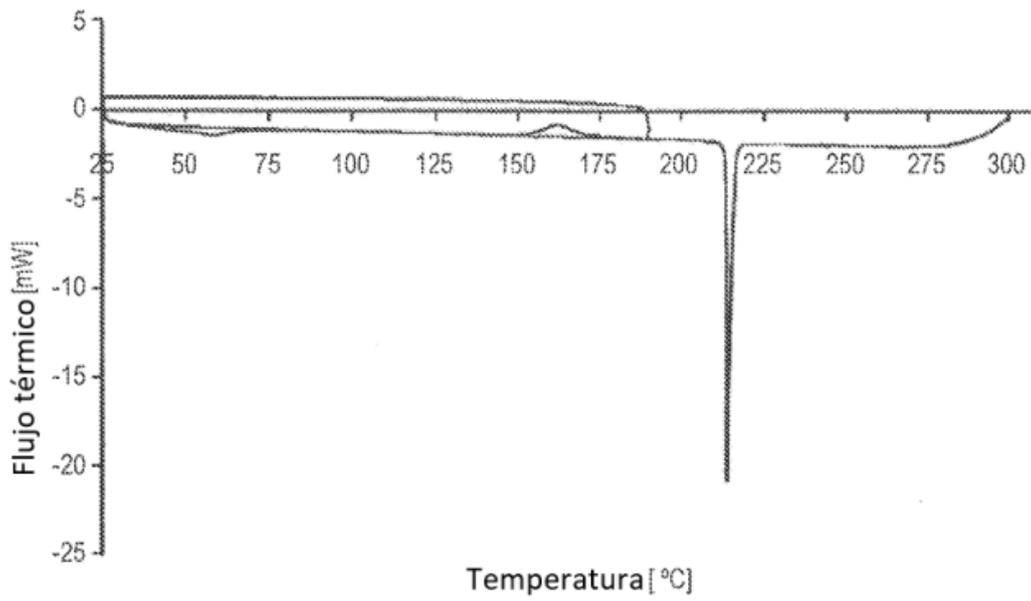


FIG. 13A

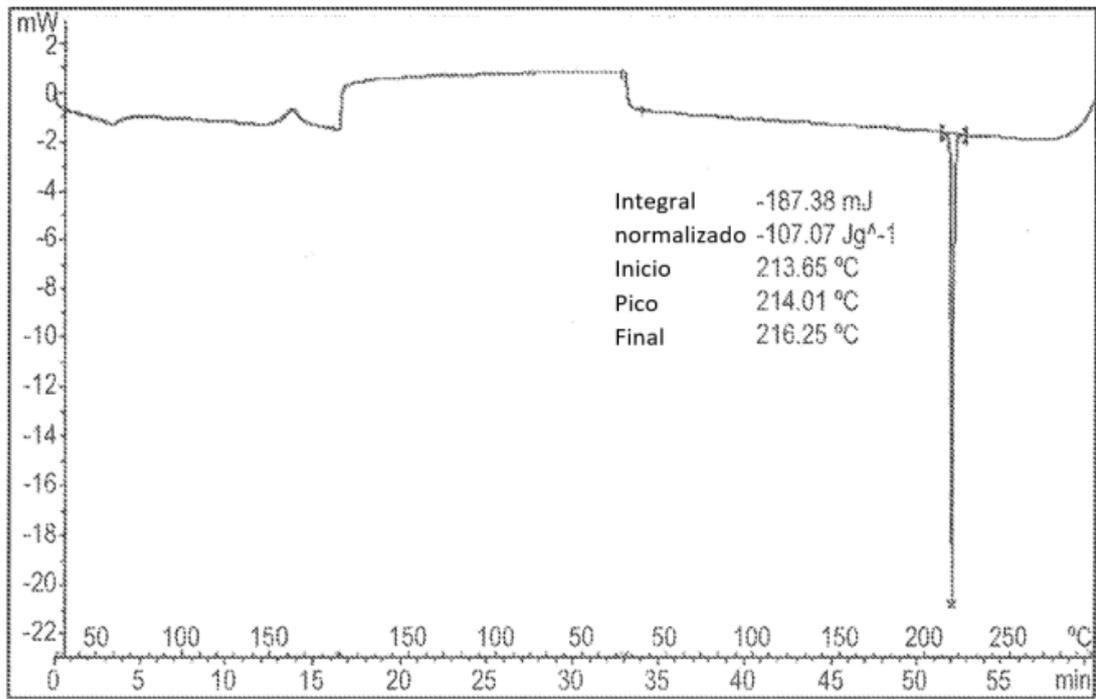


FIG. 13B

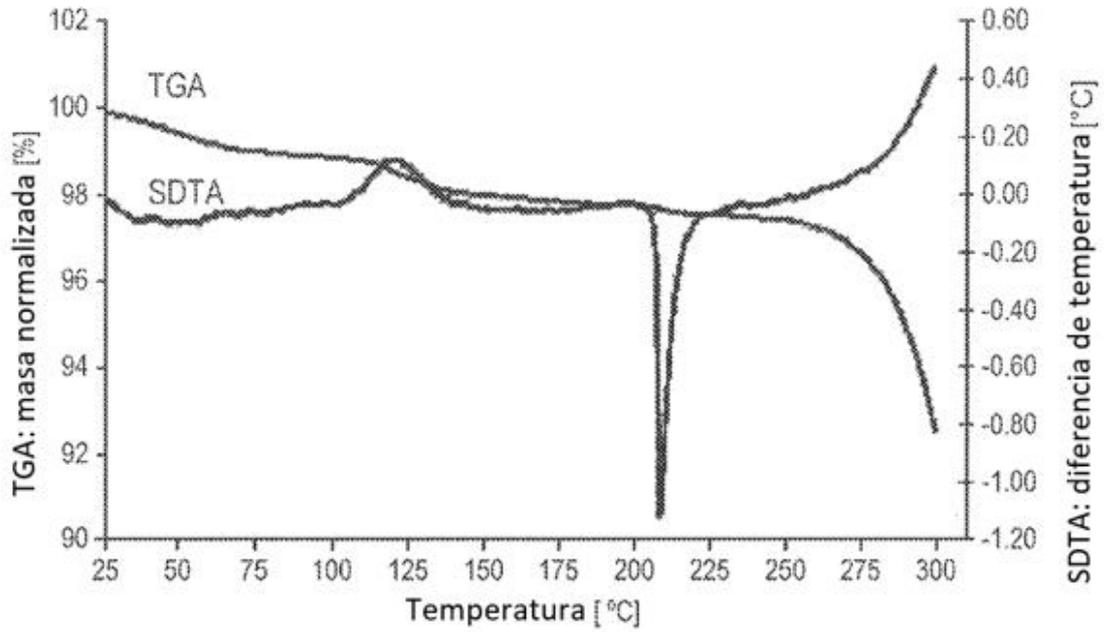


FIG. 13C

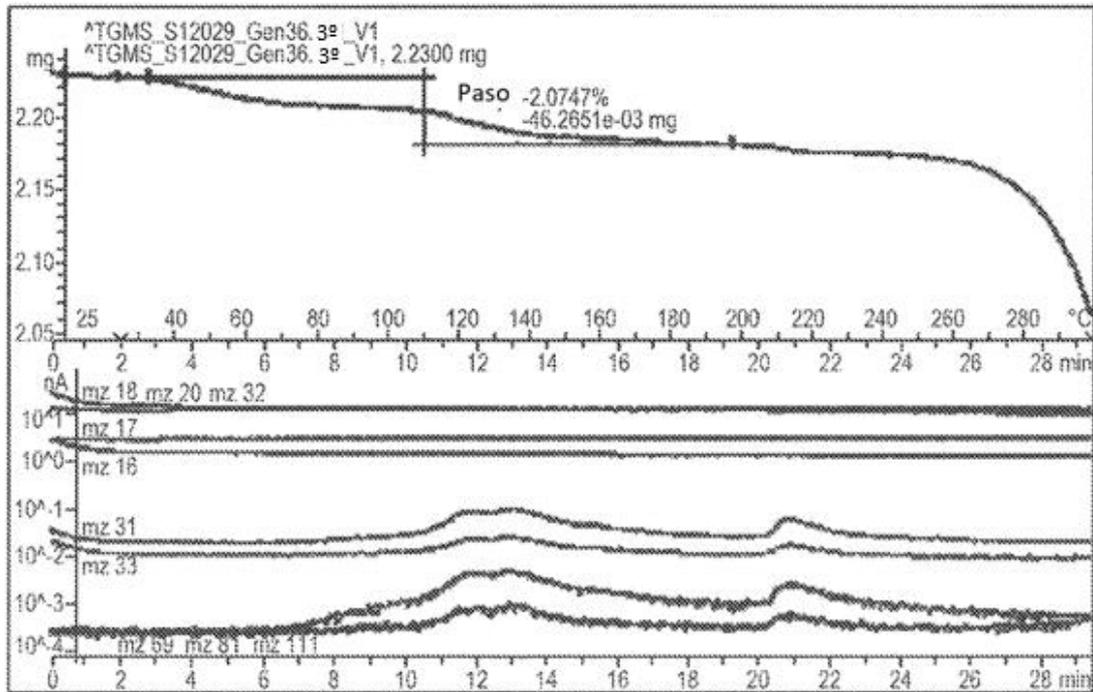


FIG. 13D

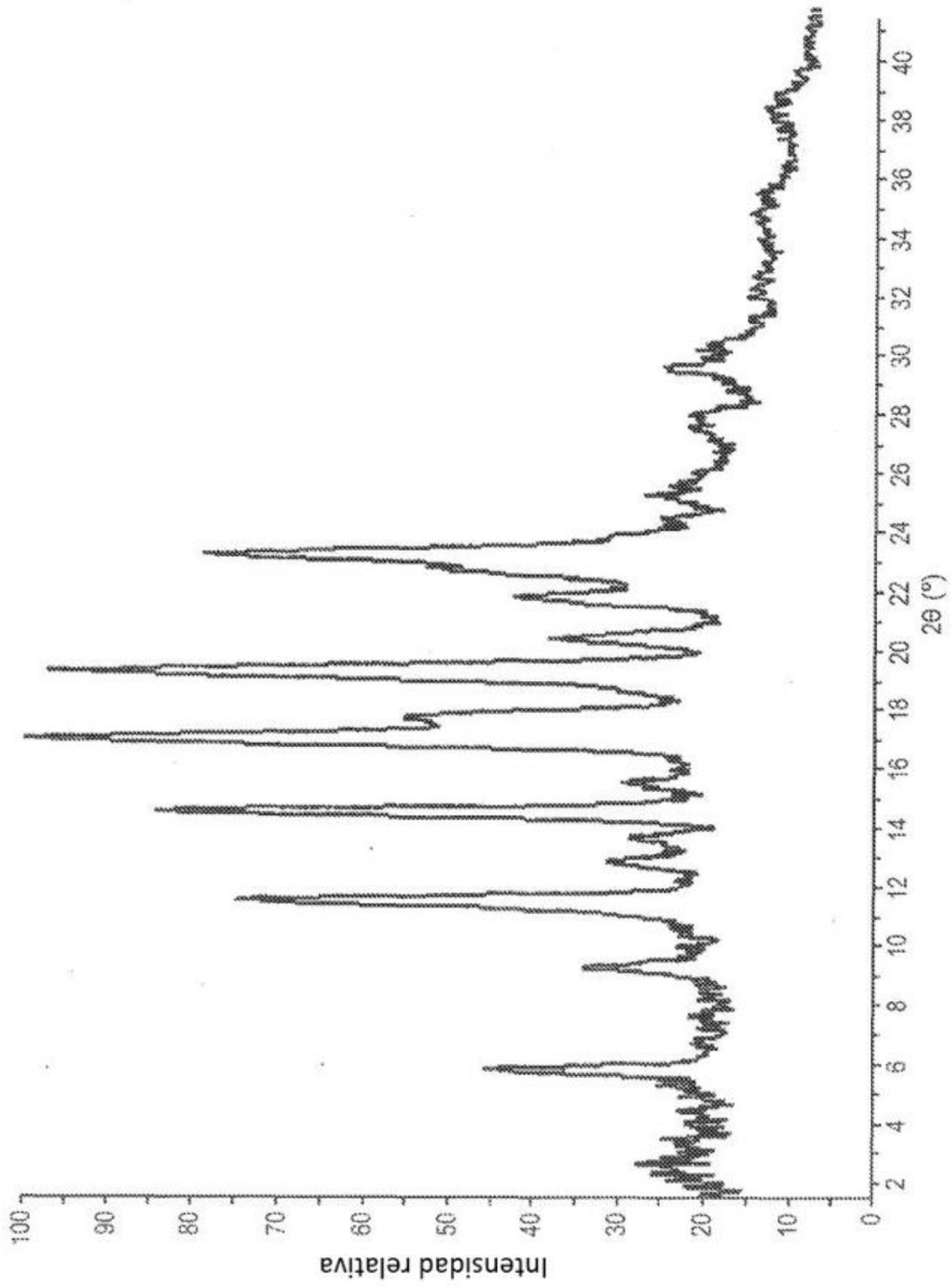


FIG. 14

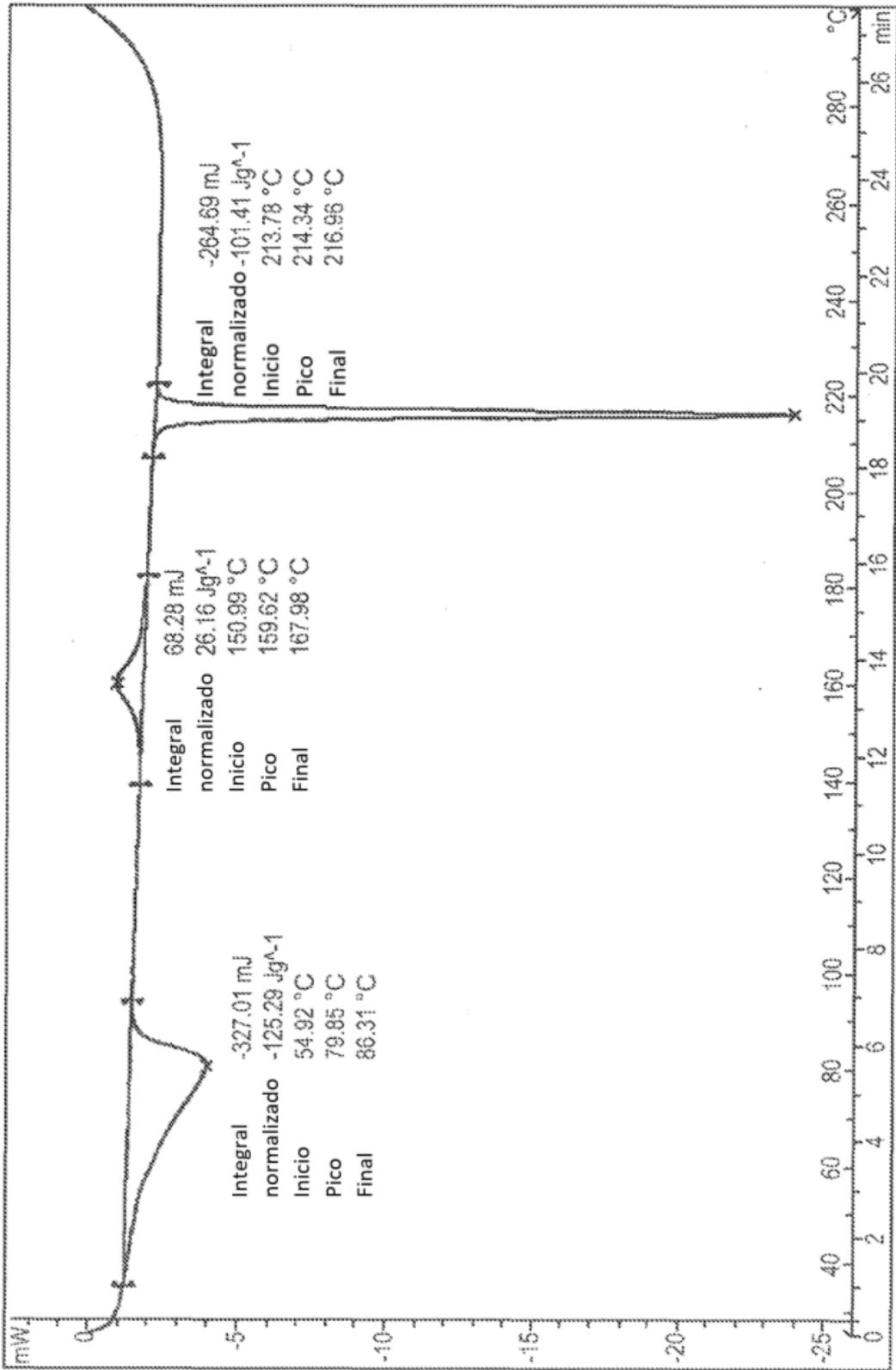


FIG. 15

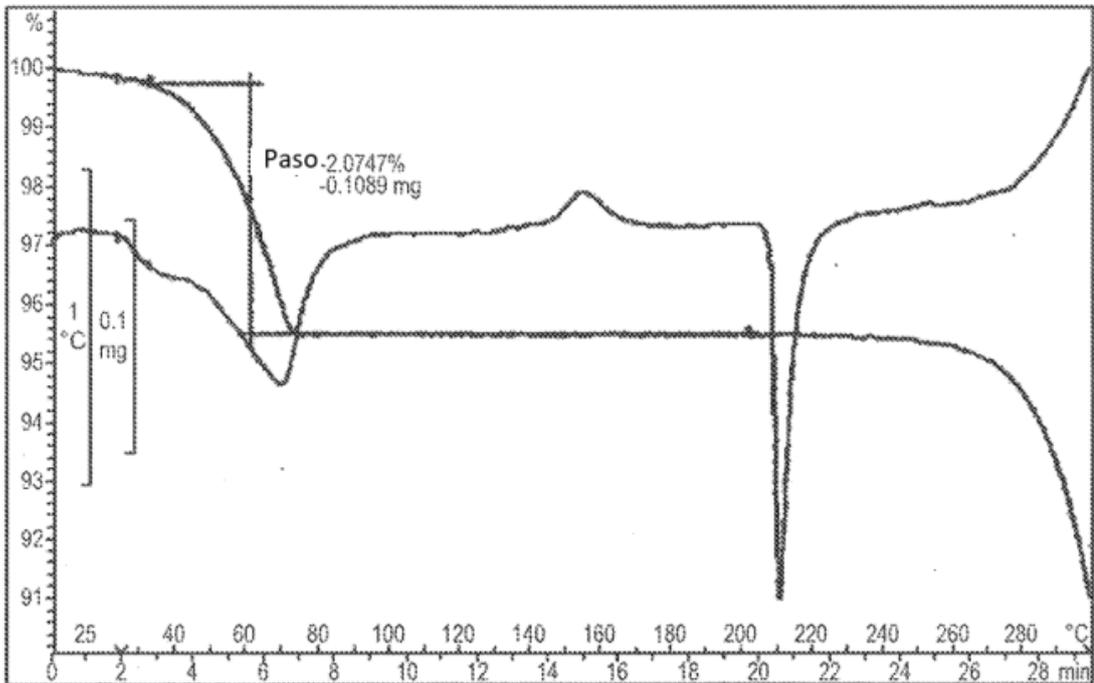


FIG. 16A

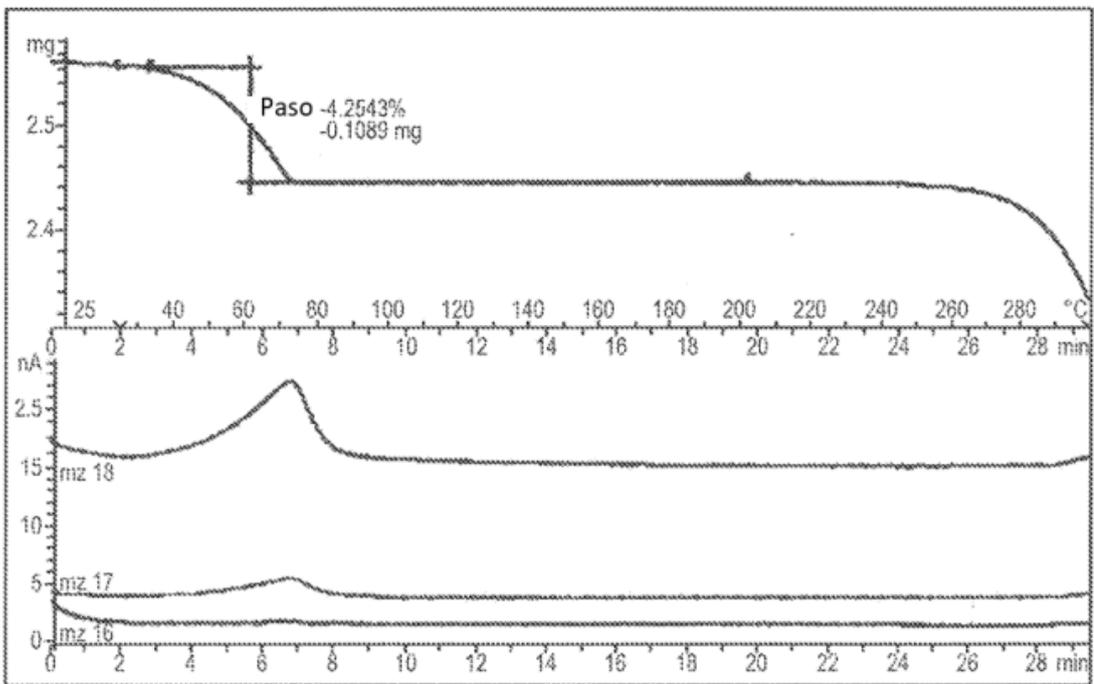


FIG. 16B

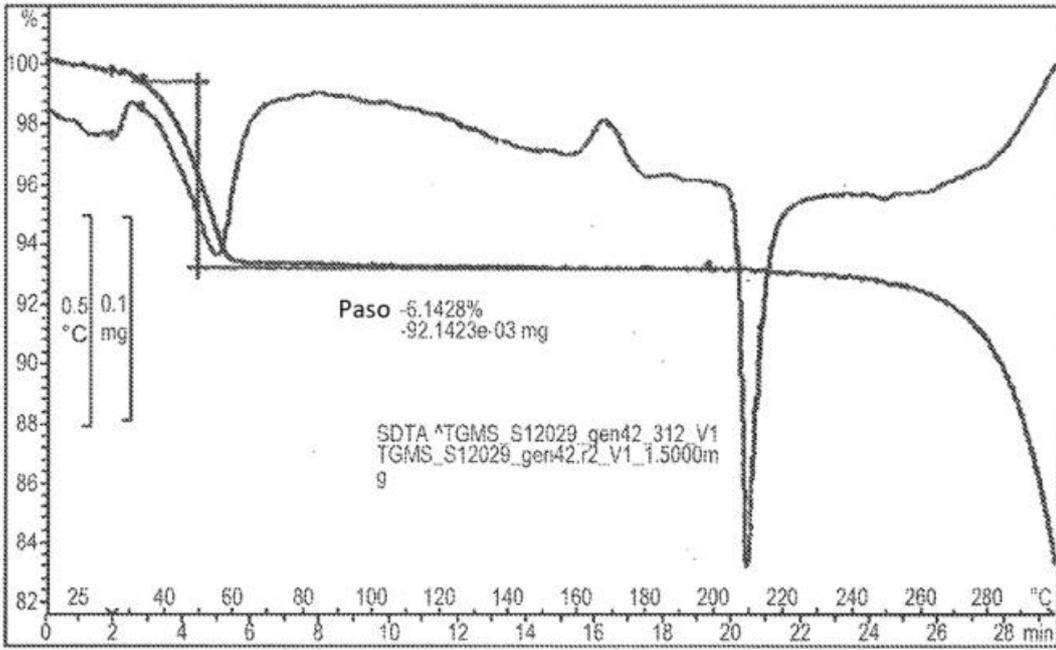


FIG. 17A

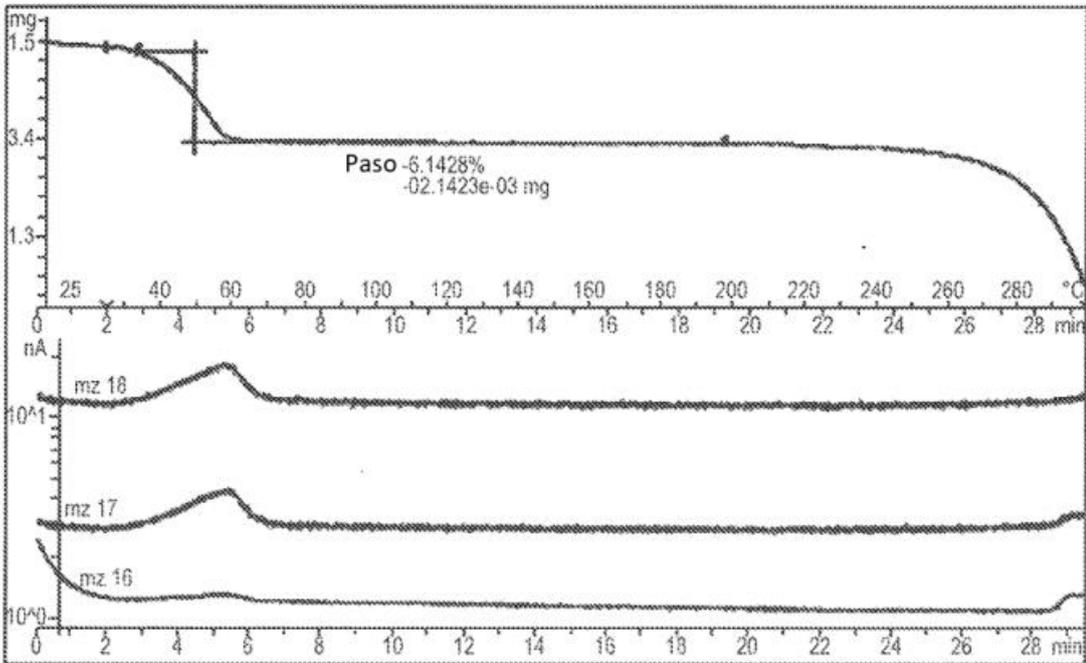


FIG. 17B

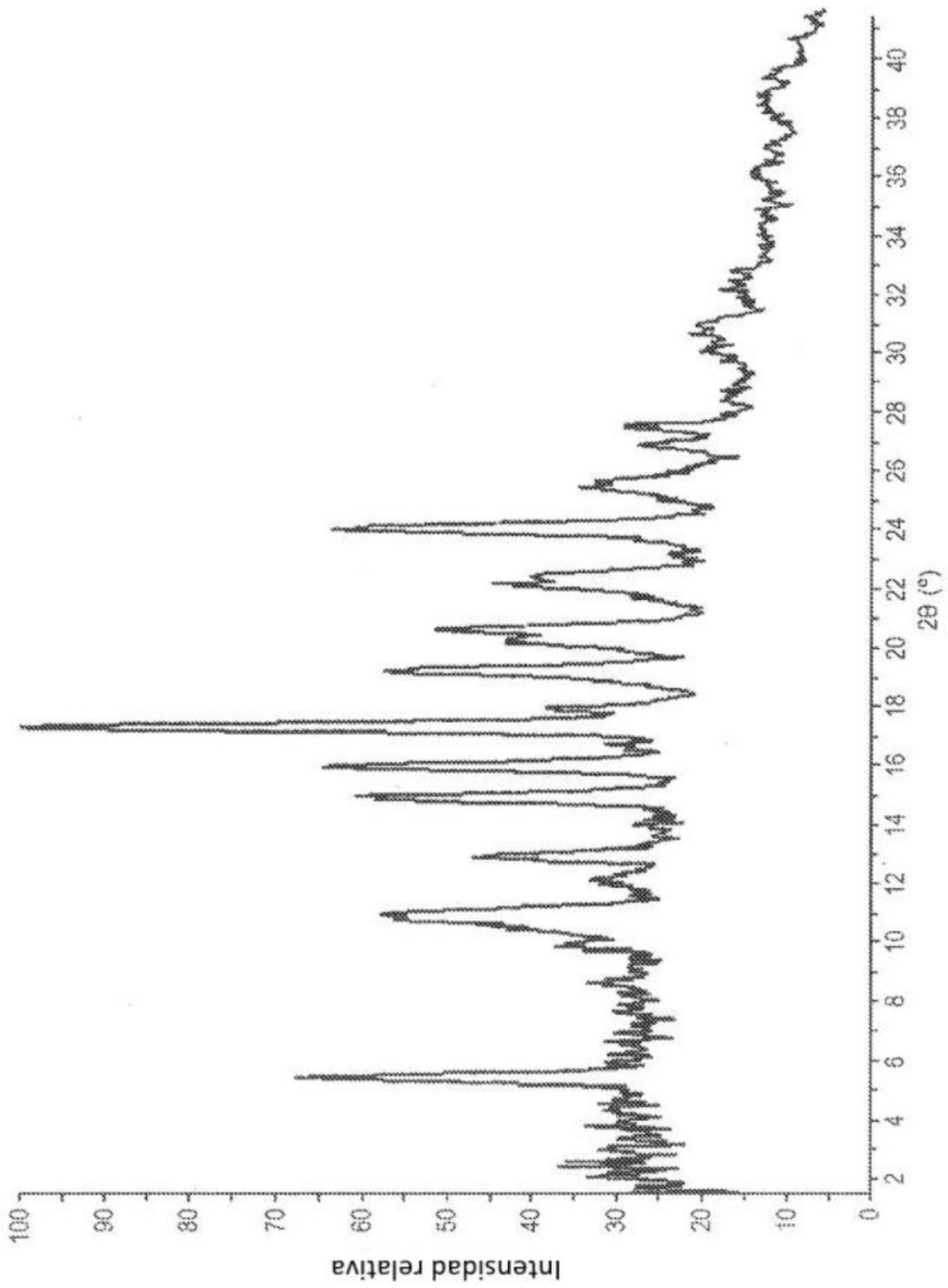


FIG. 18

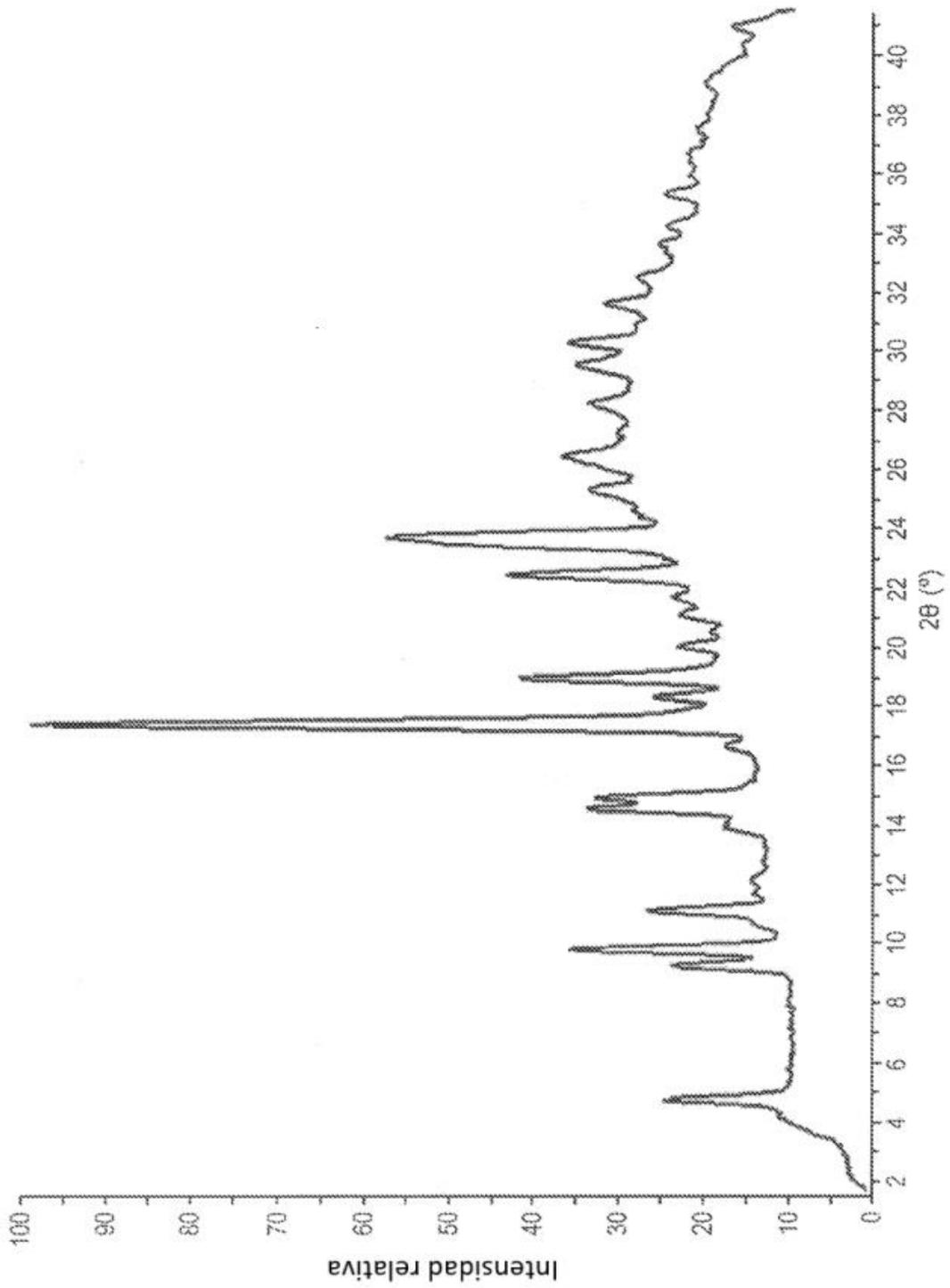


FIG. 19

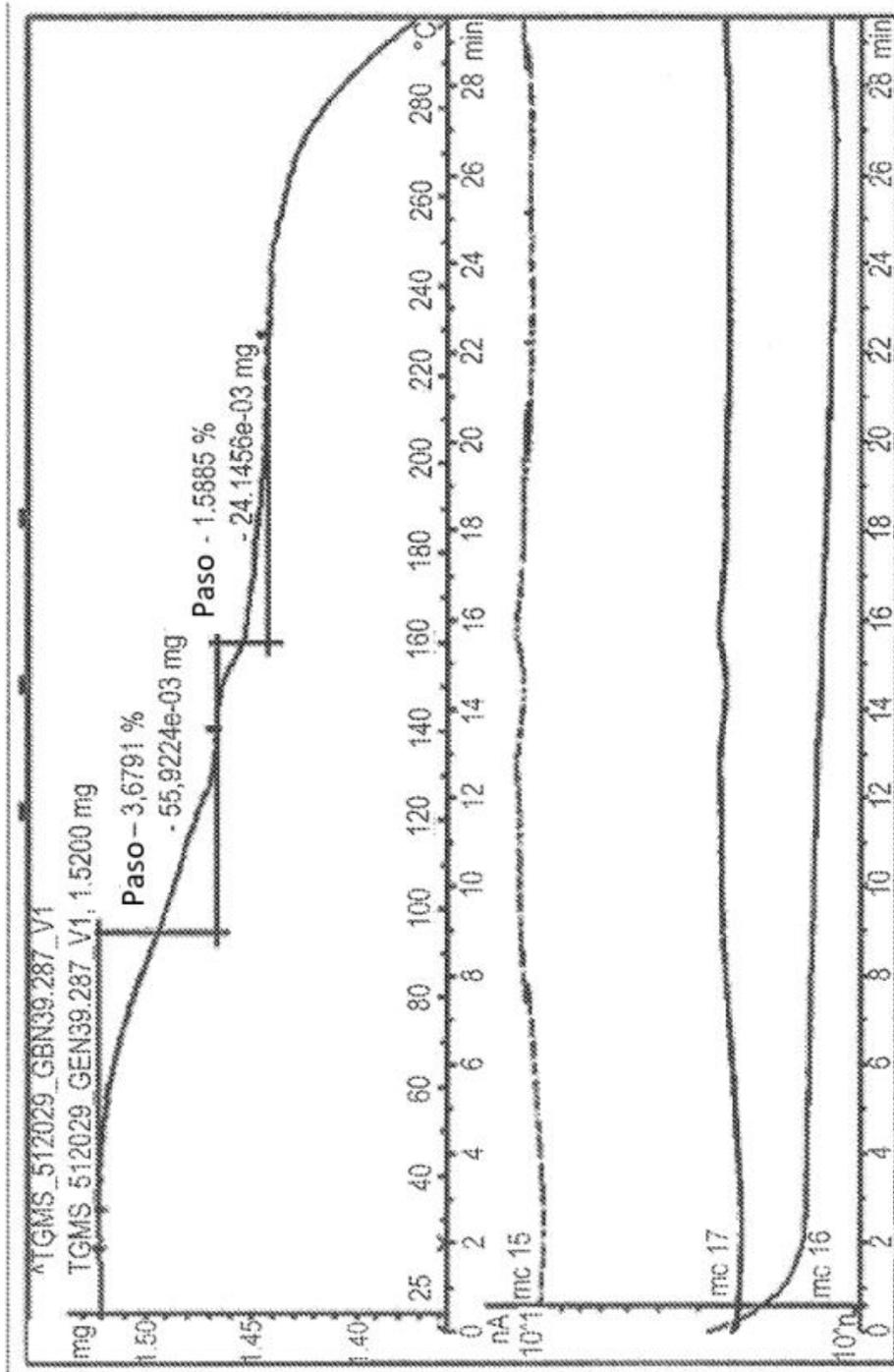


FIG. 19B

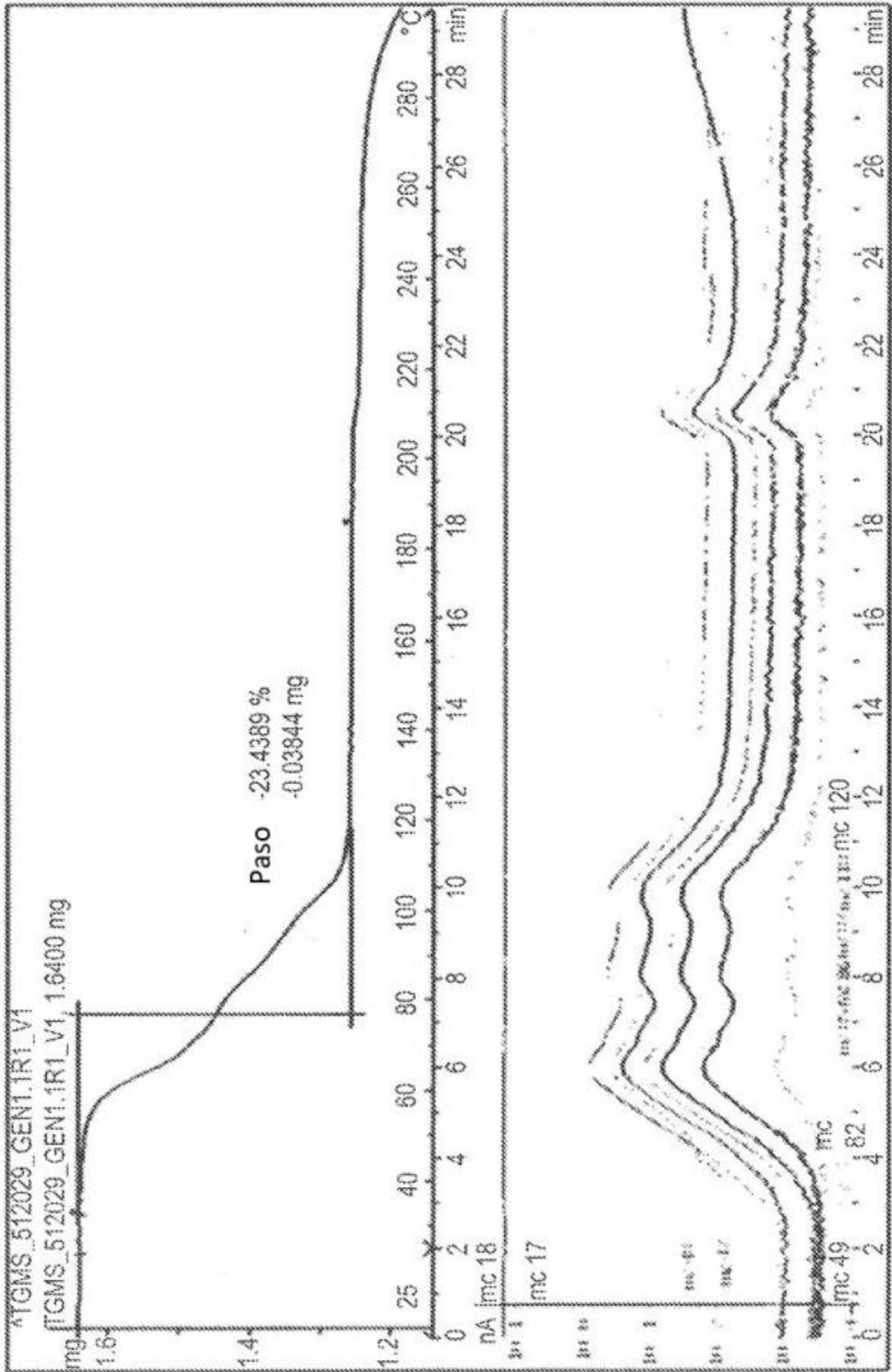


FIG. 20B

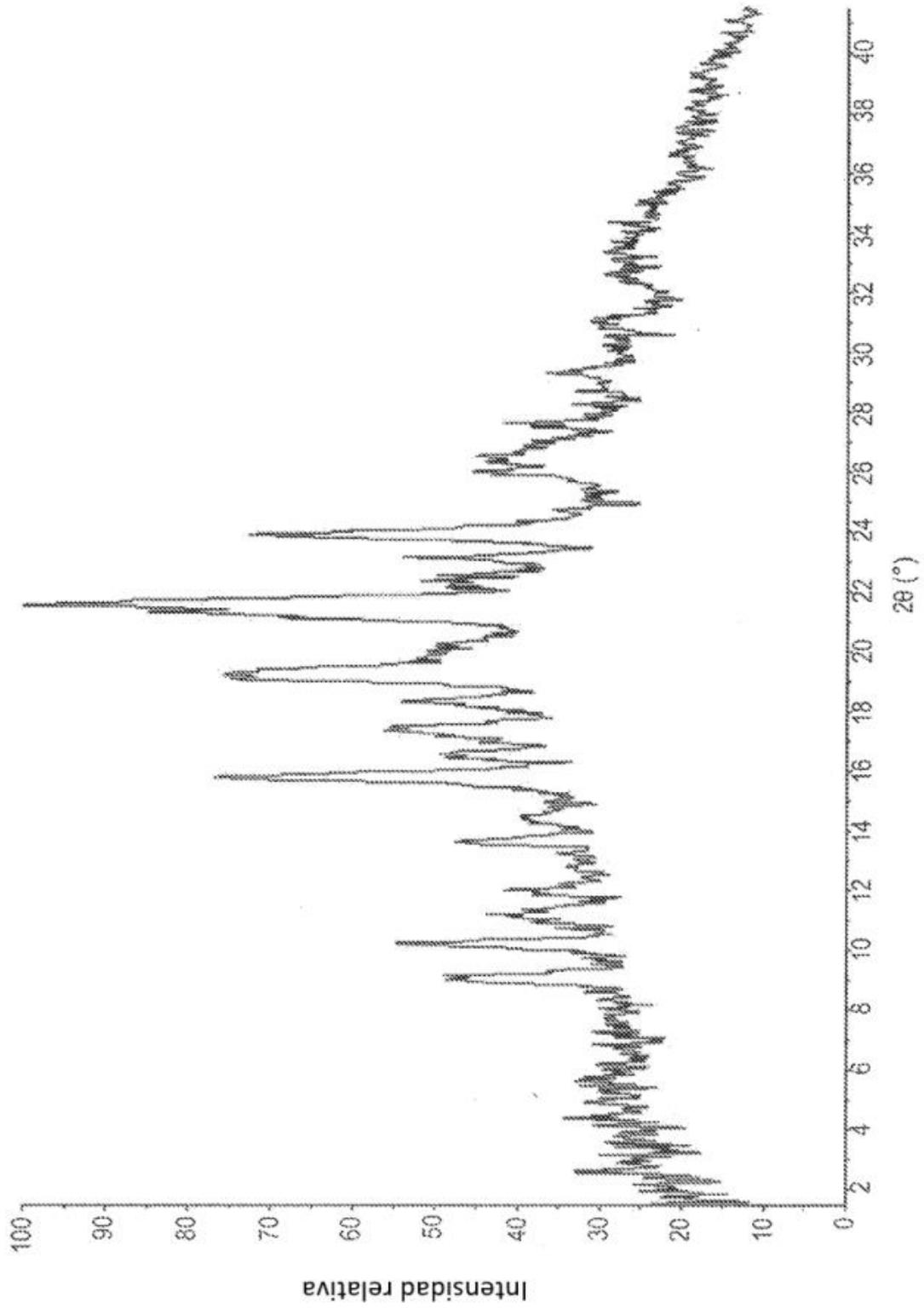


FIG. 21

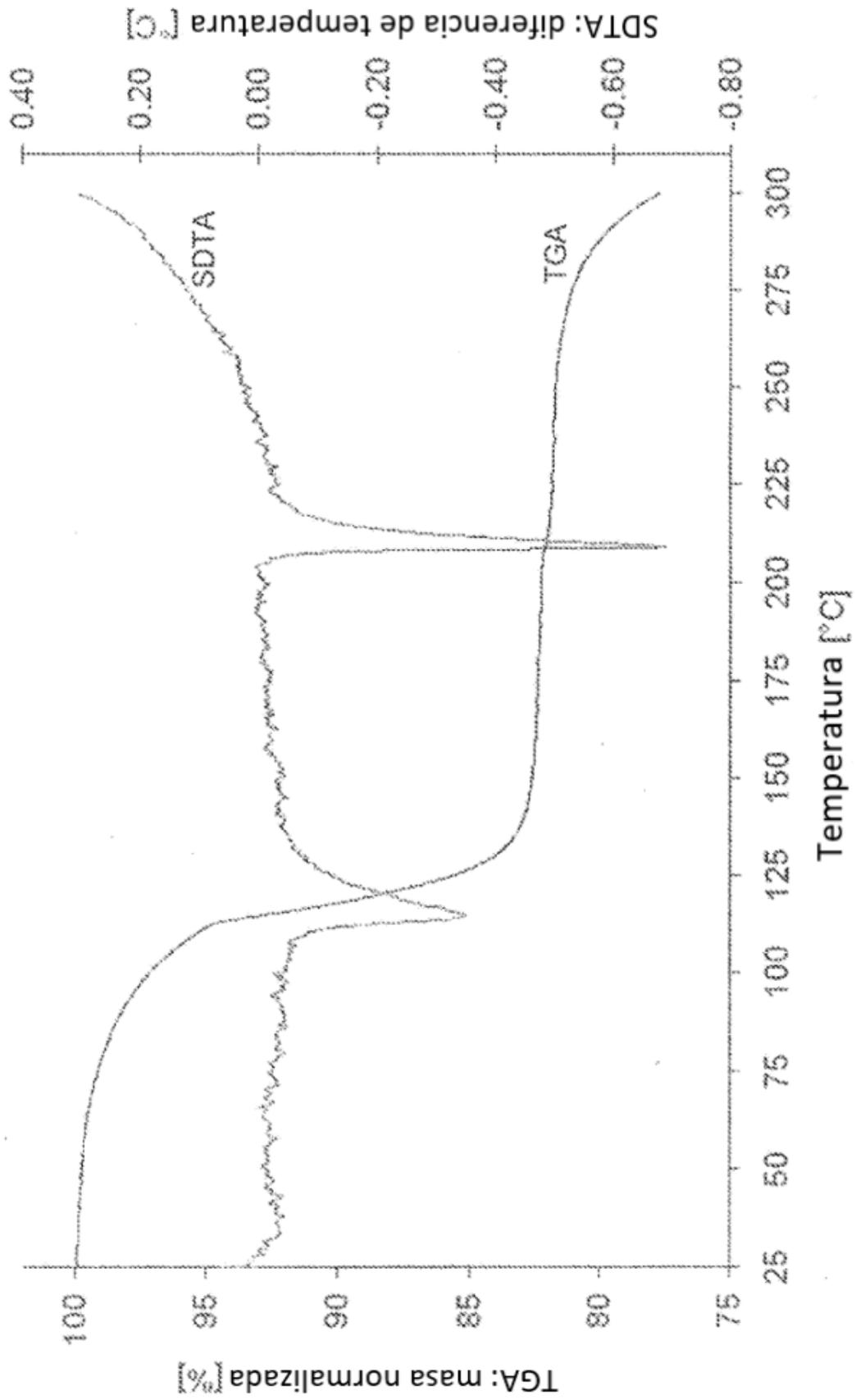


FIG. 22

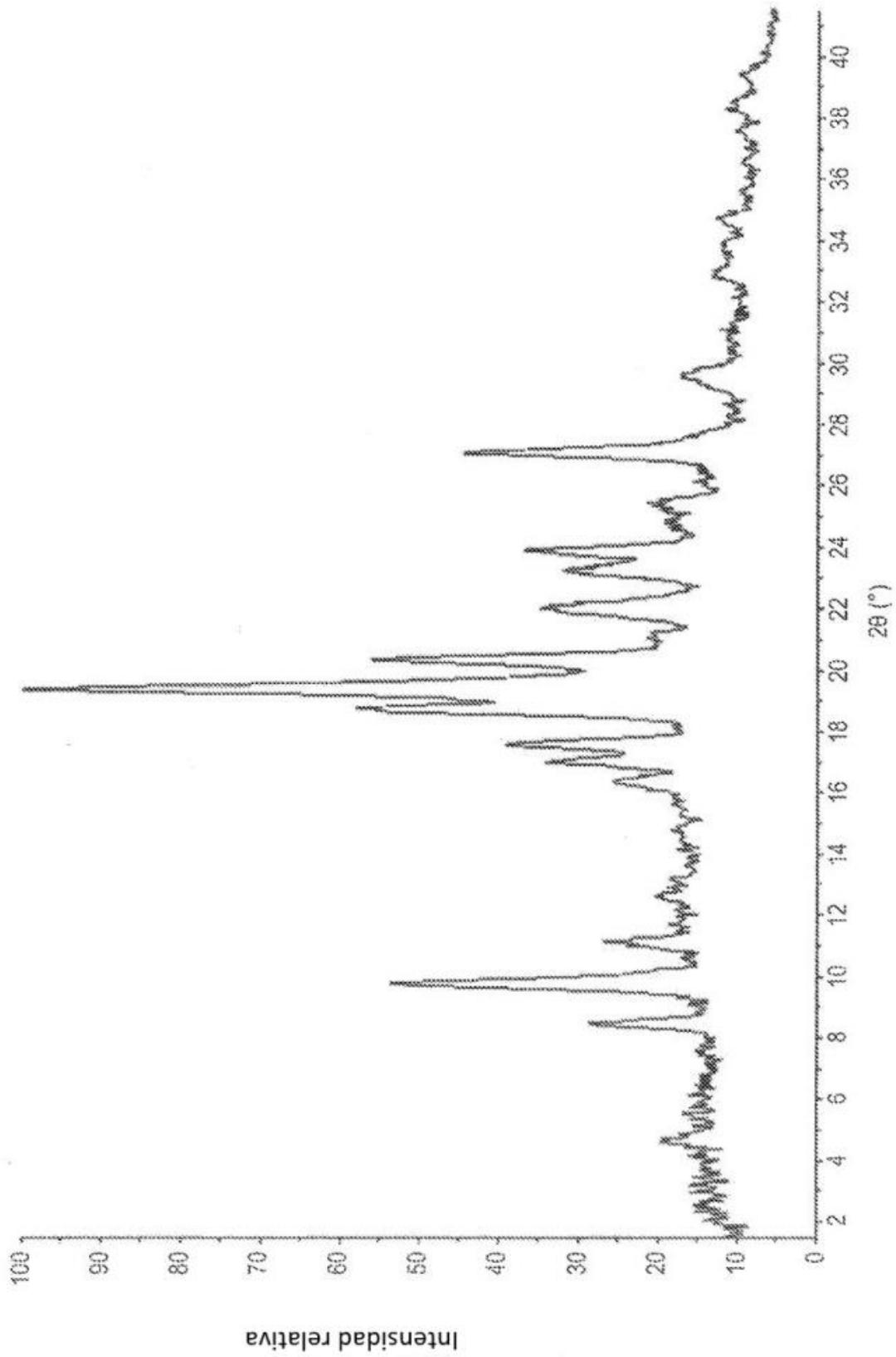


FIG. 23

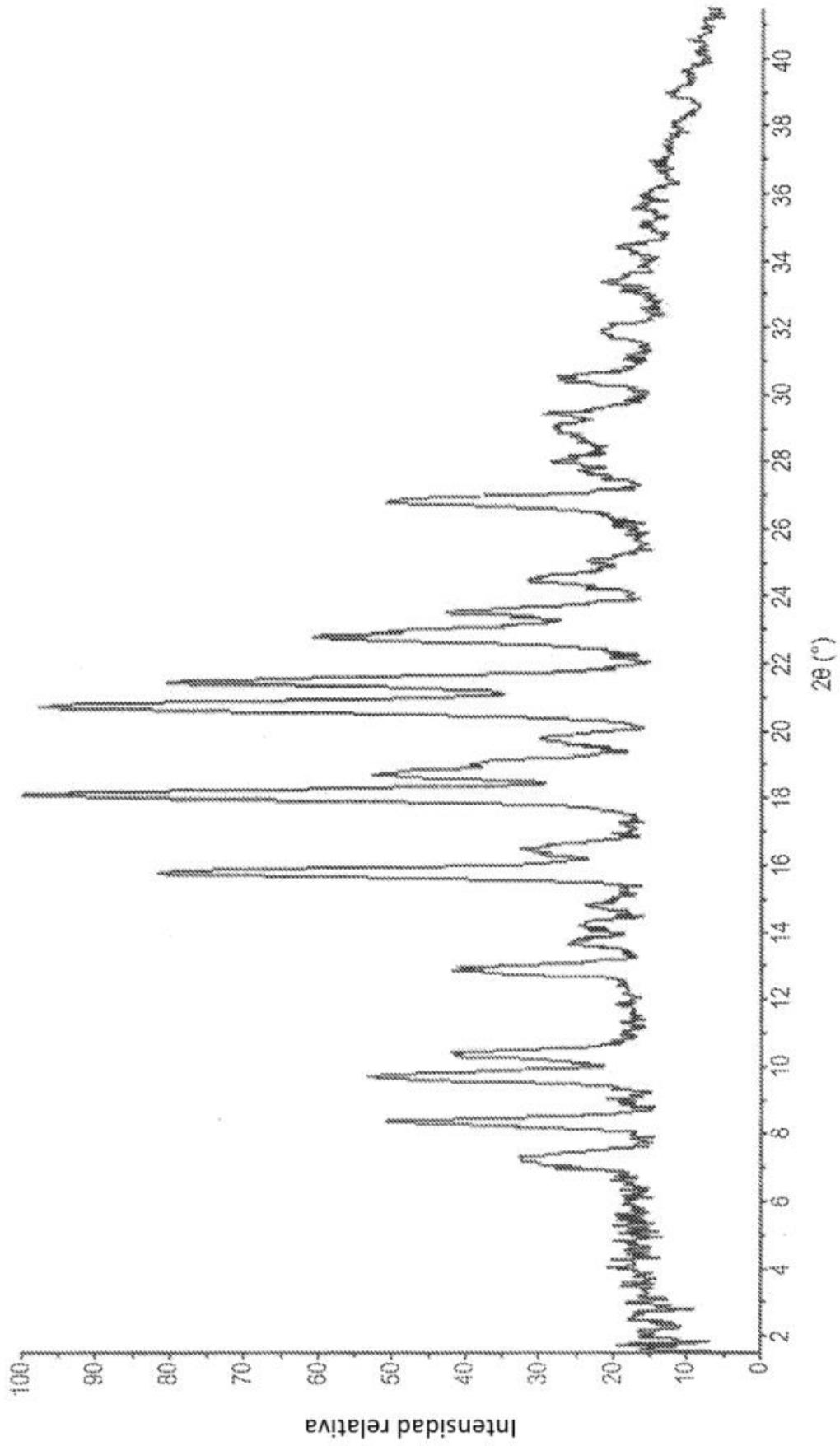


FIG. 24

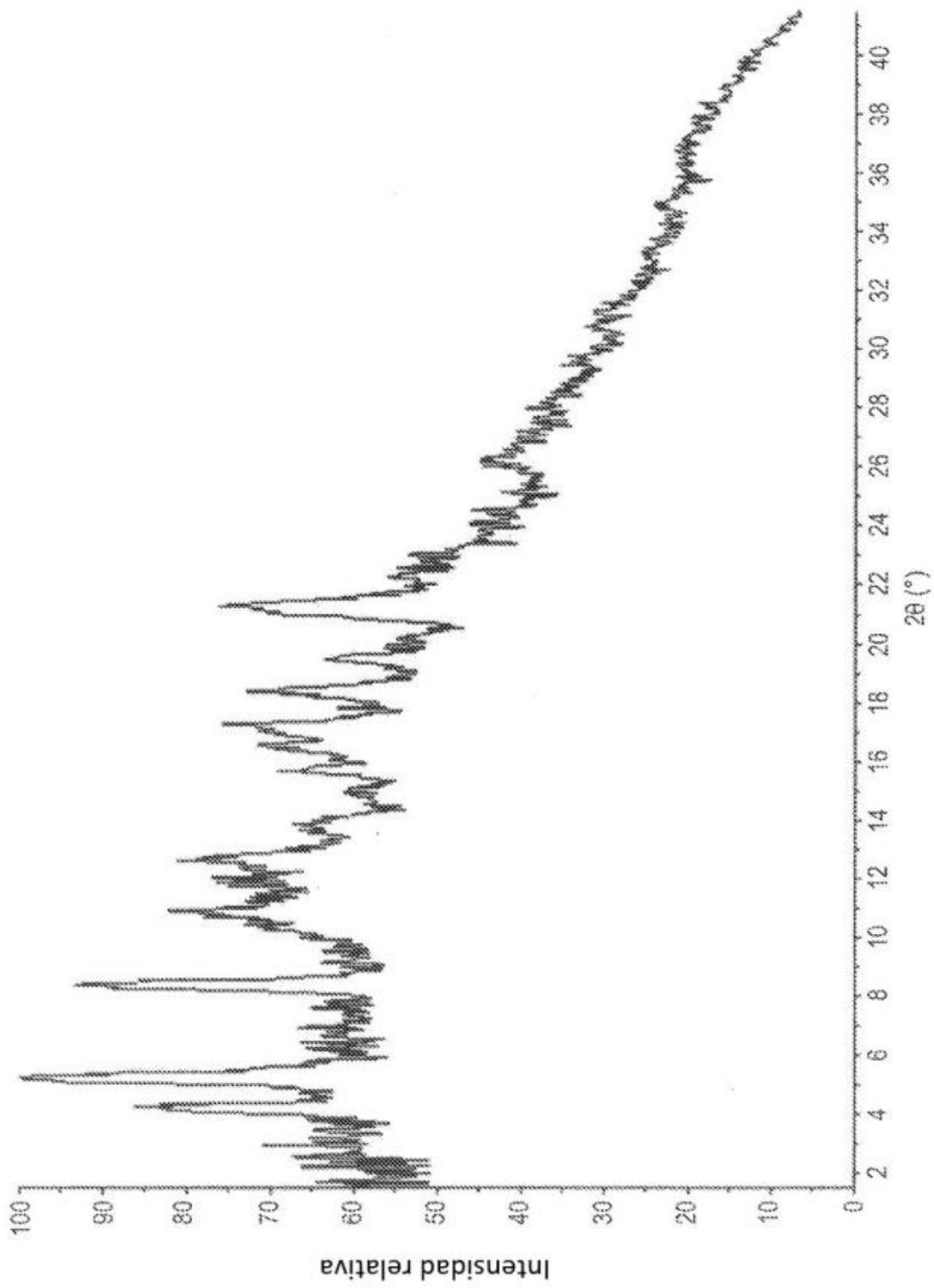


FIG. 25

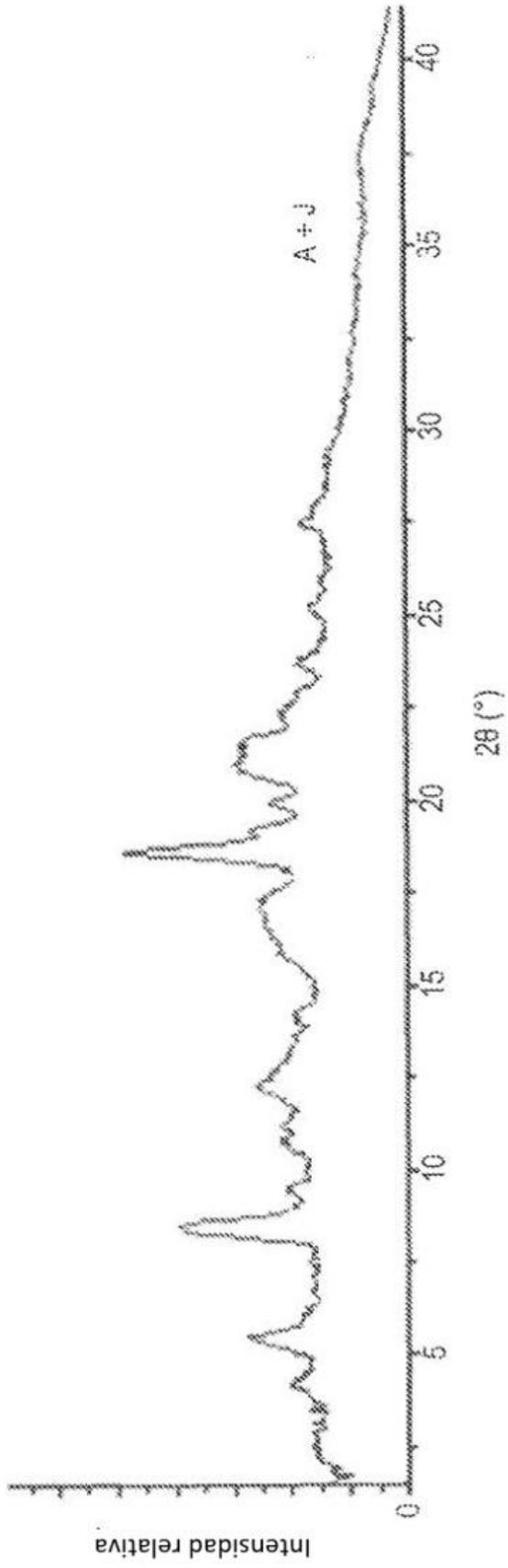


FIG. 26

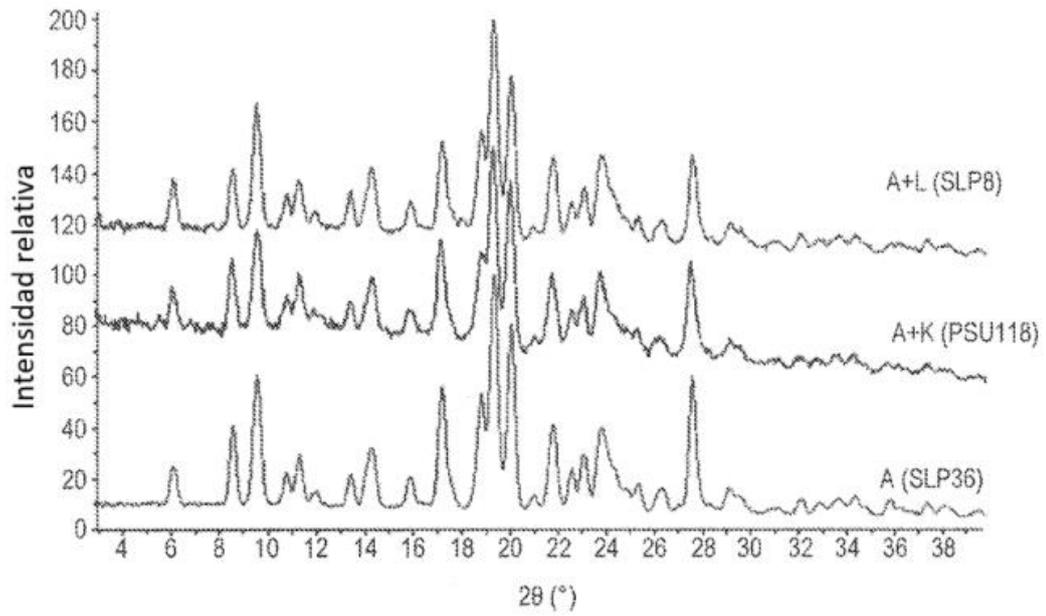


FIG. 27A

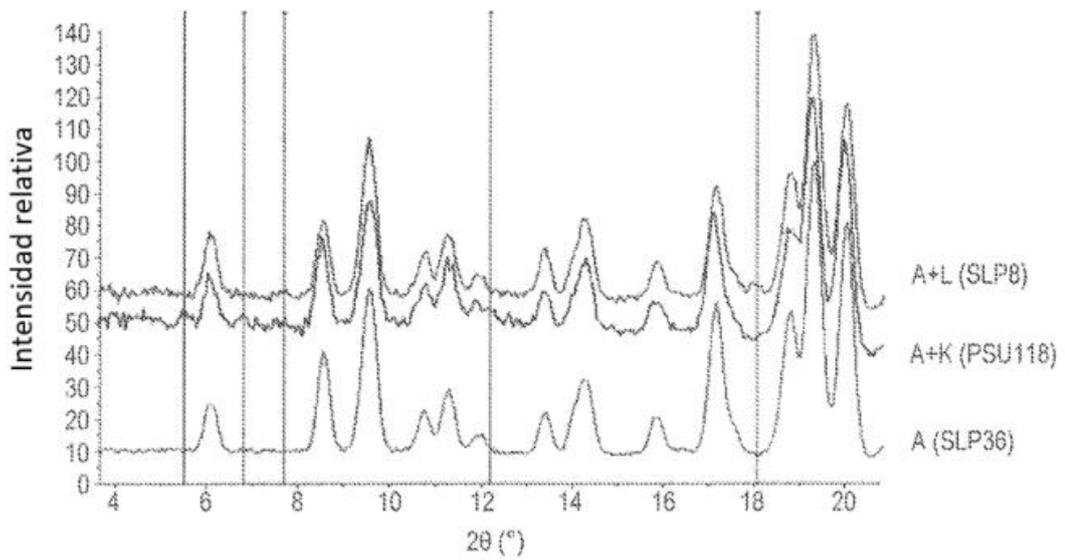


FIG. 27B

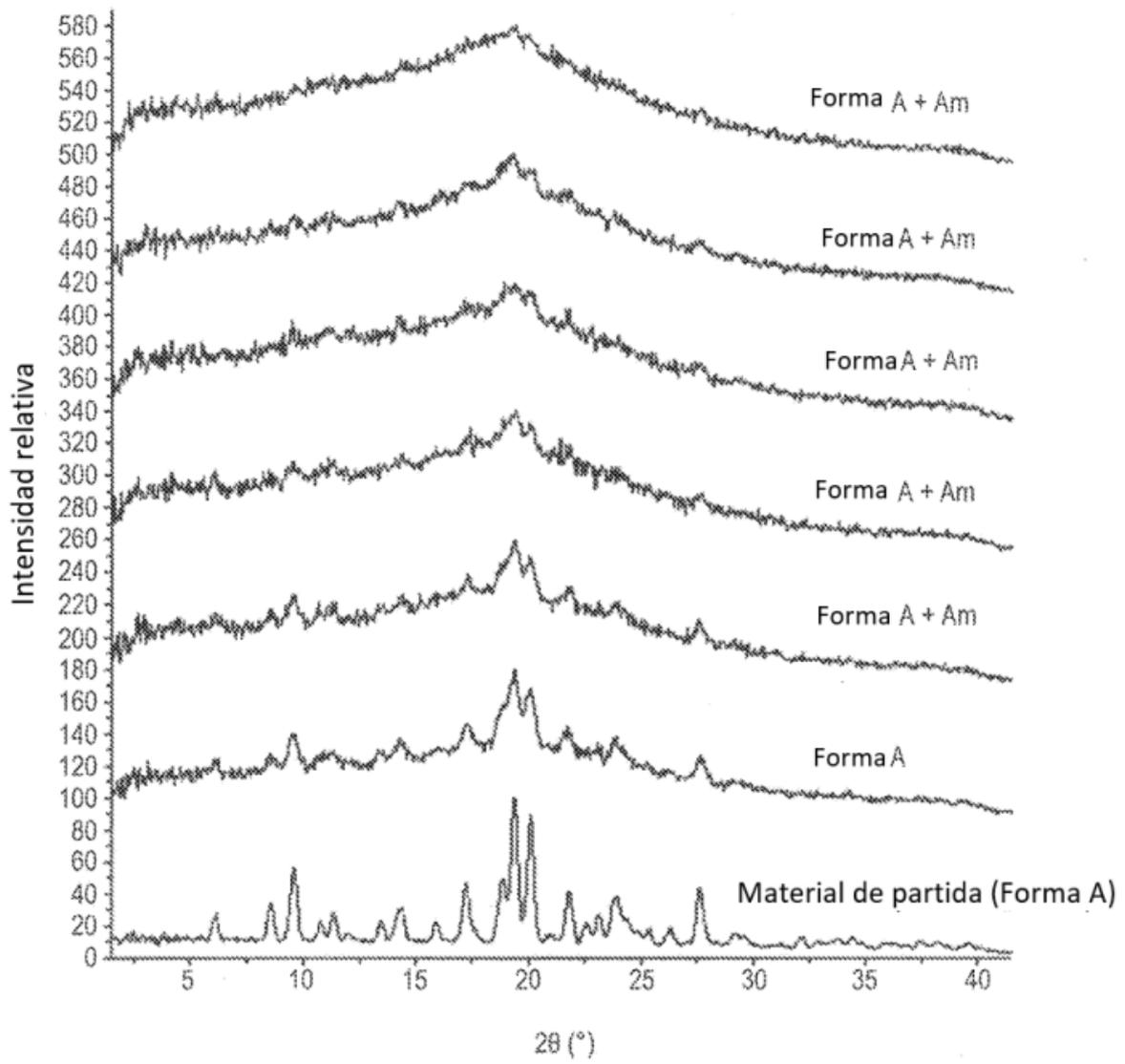


FIG. 28

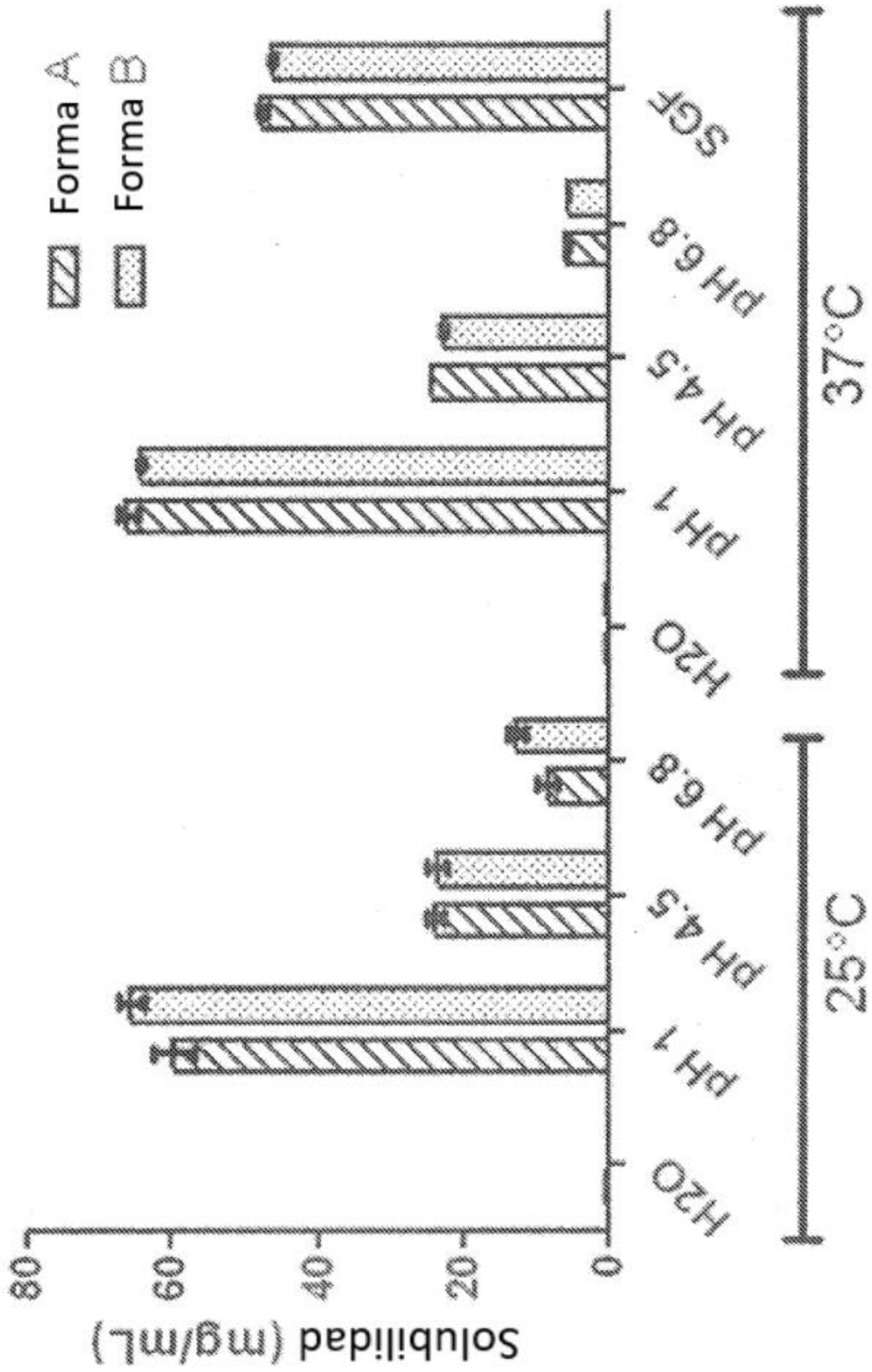


FIG. 29

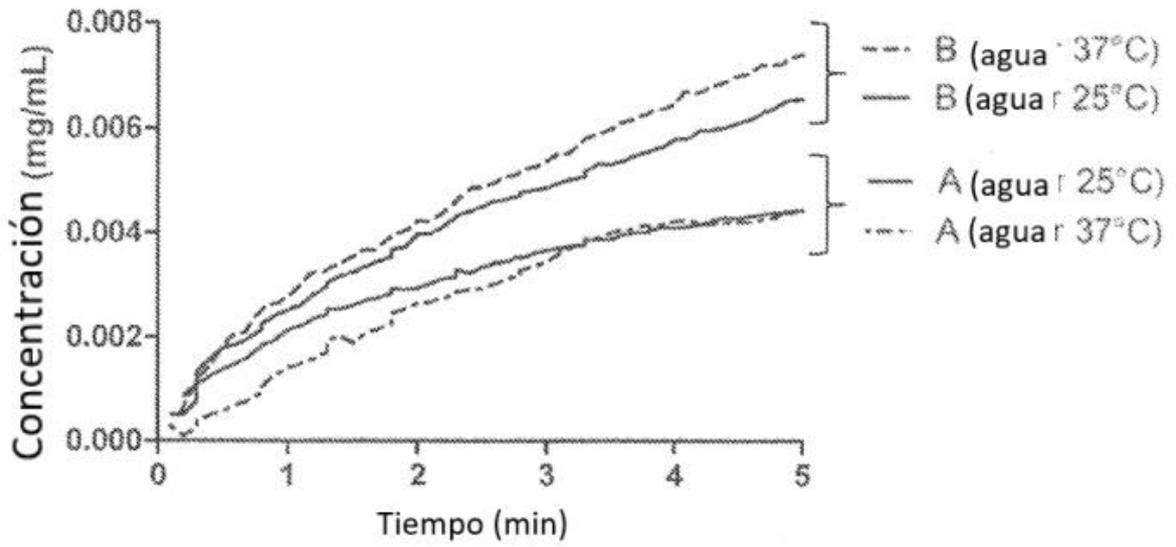


FIG. 30A

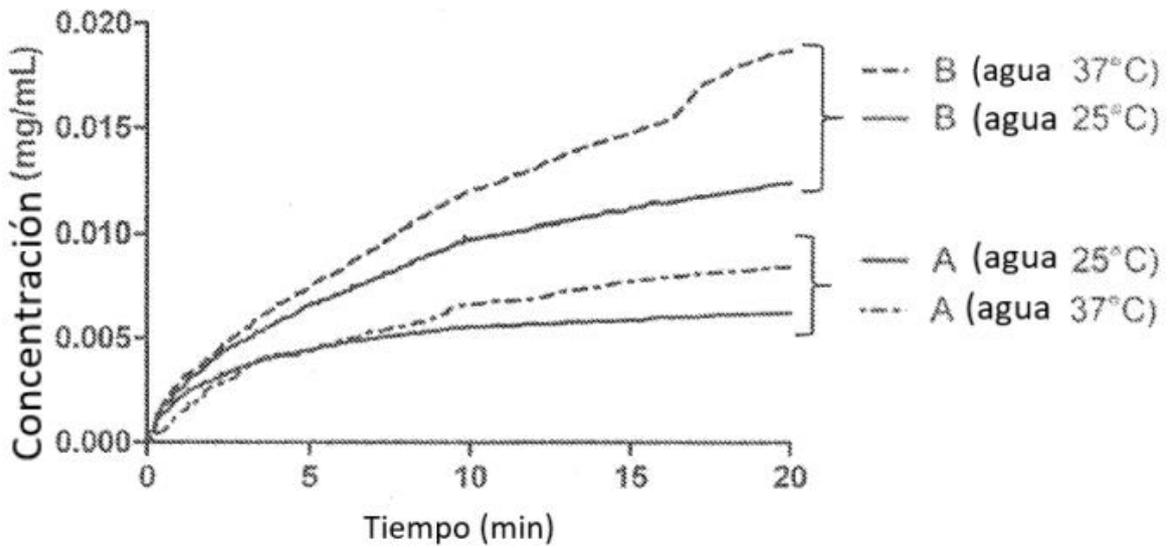


FIG. 30B

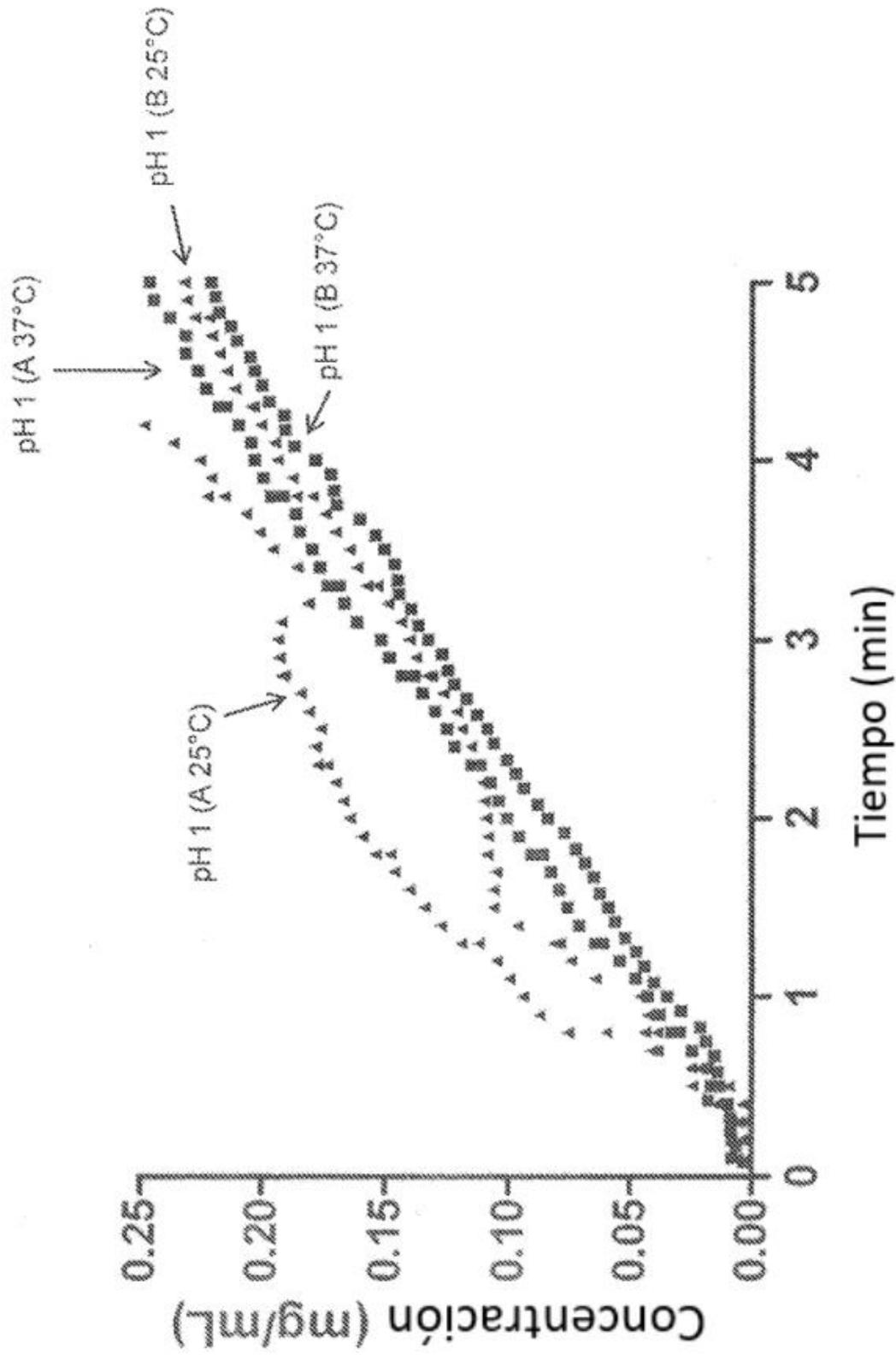


FIG. 31

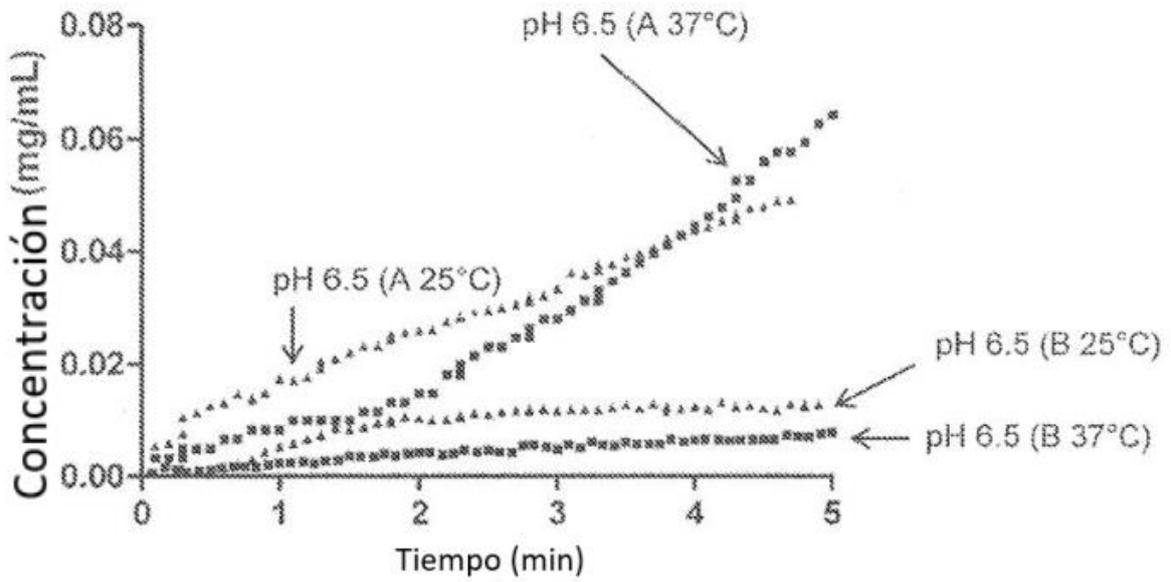


FIG. 32A

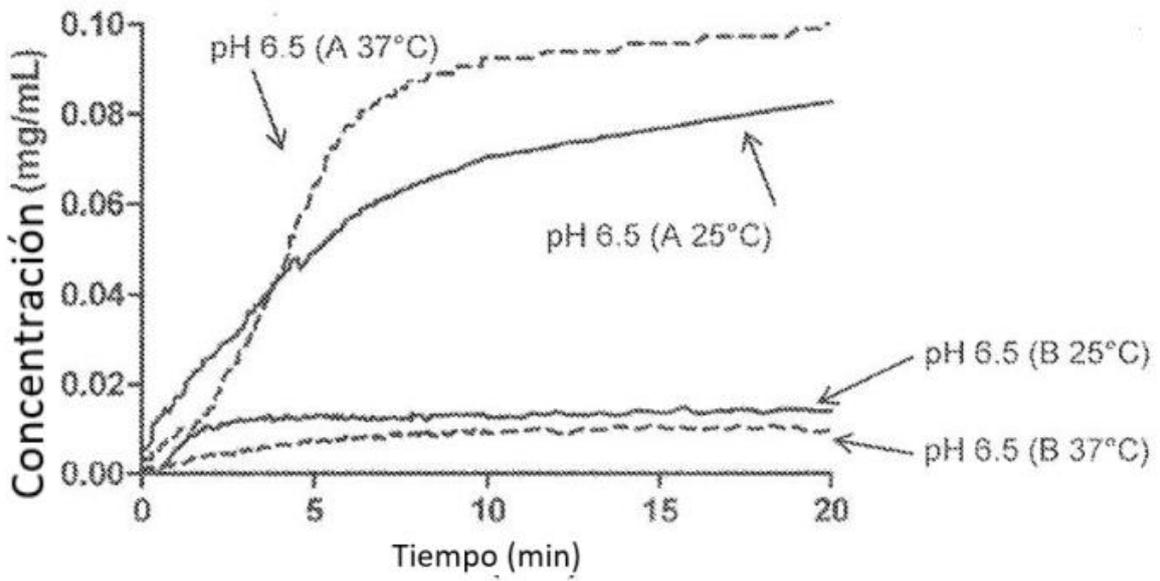


FIG. 32B

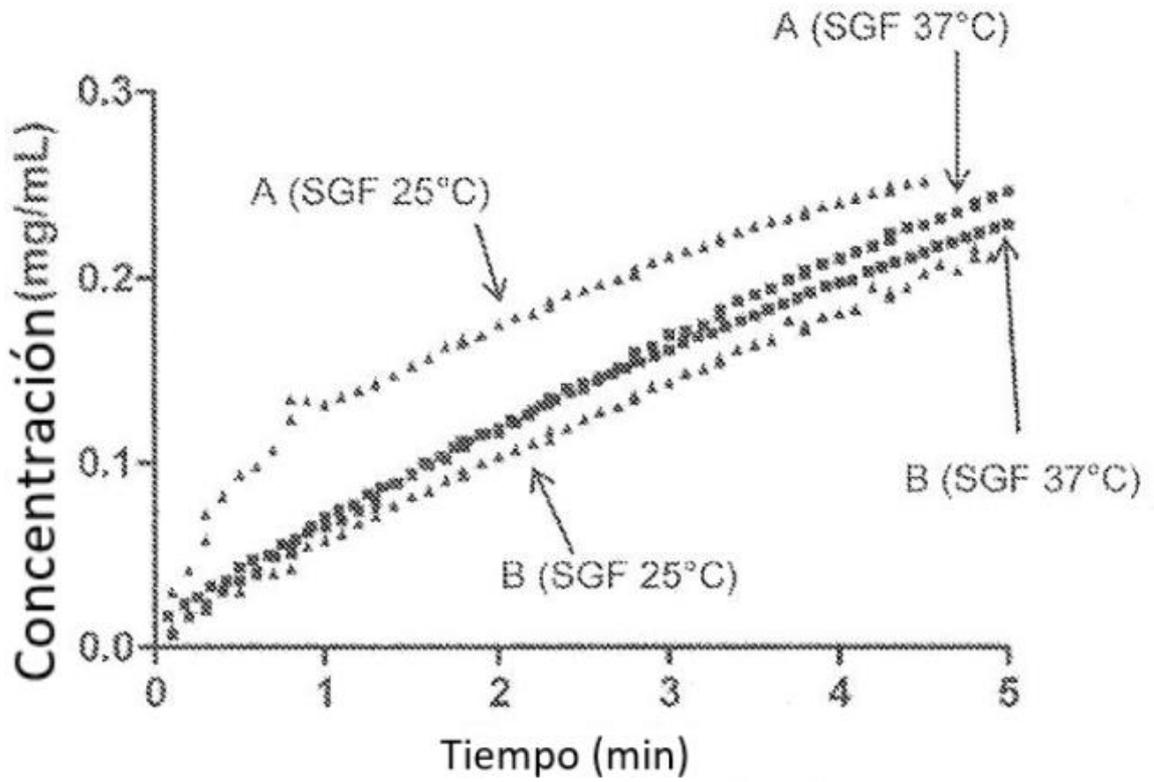


FIG. 33A

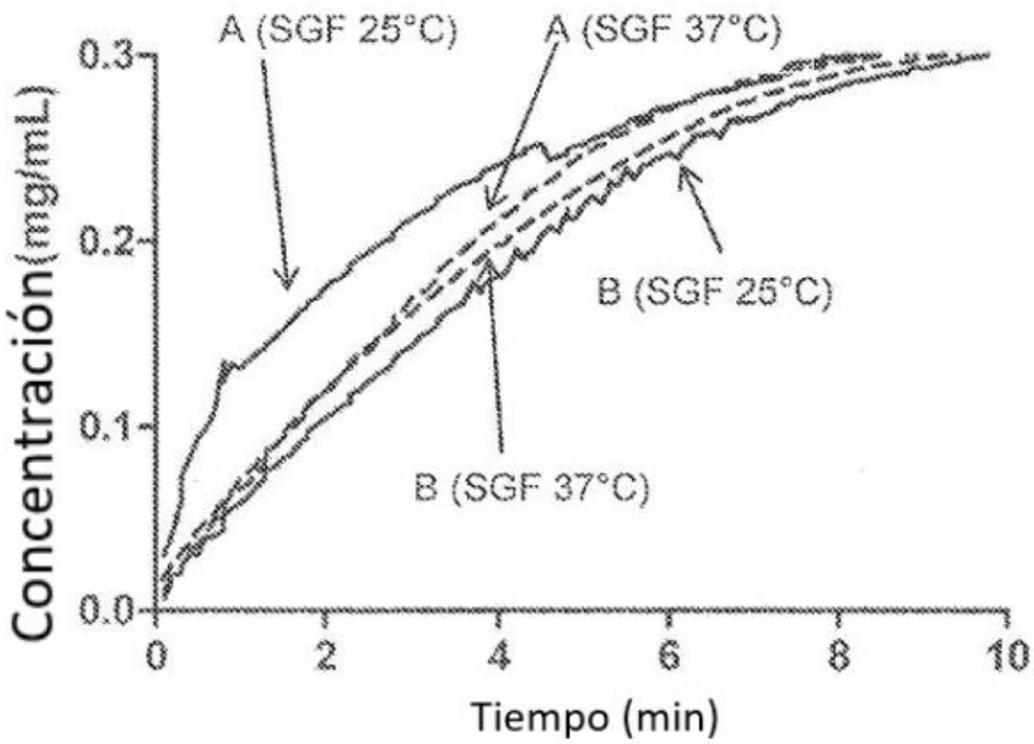


FIG. 33B

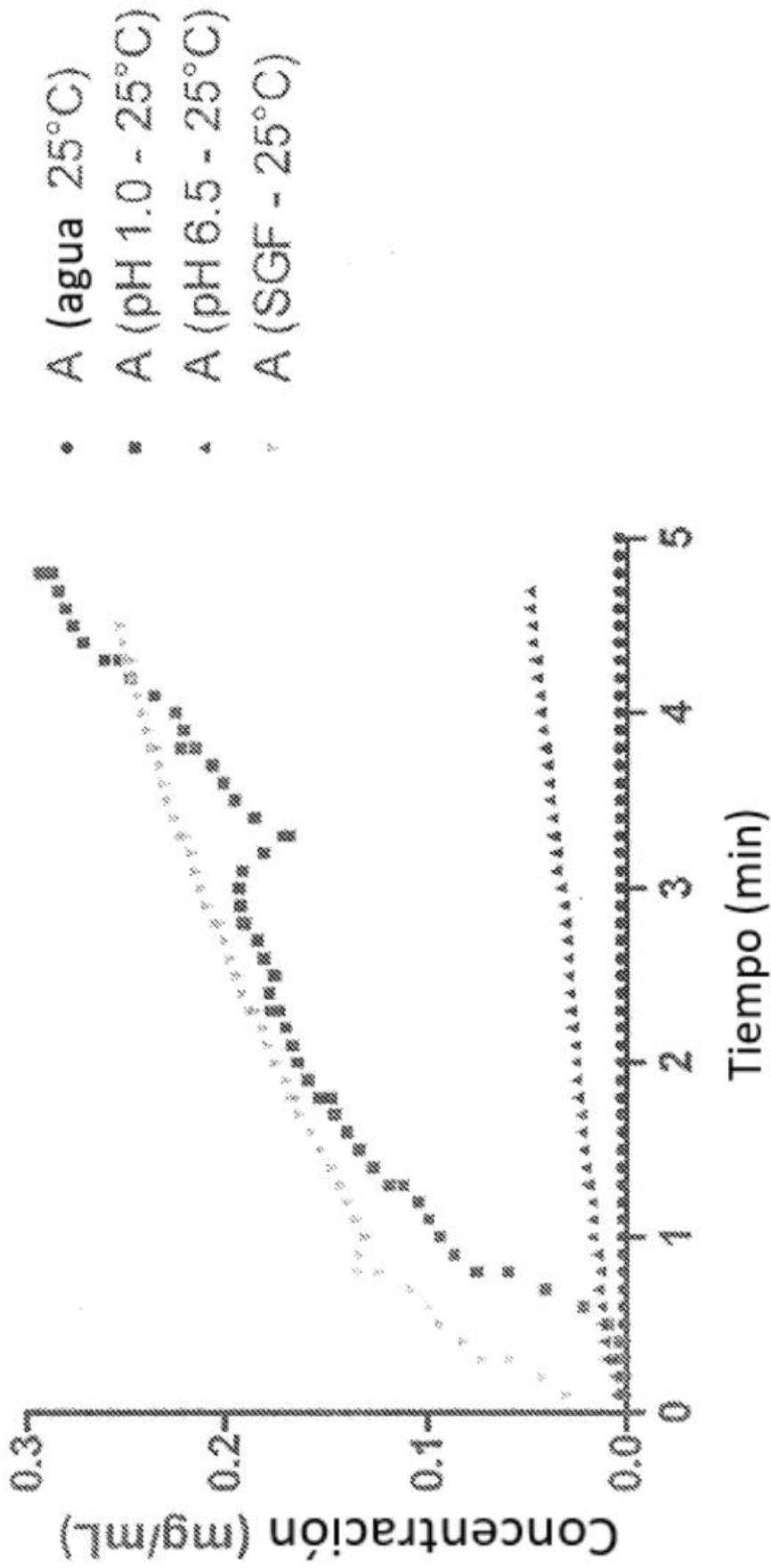


FIG. 34

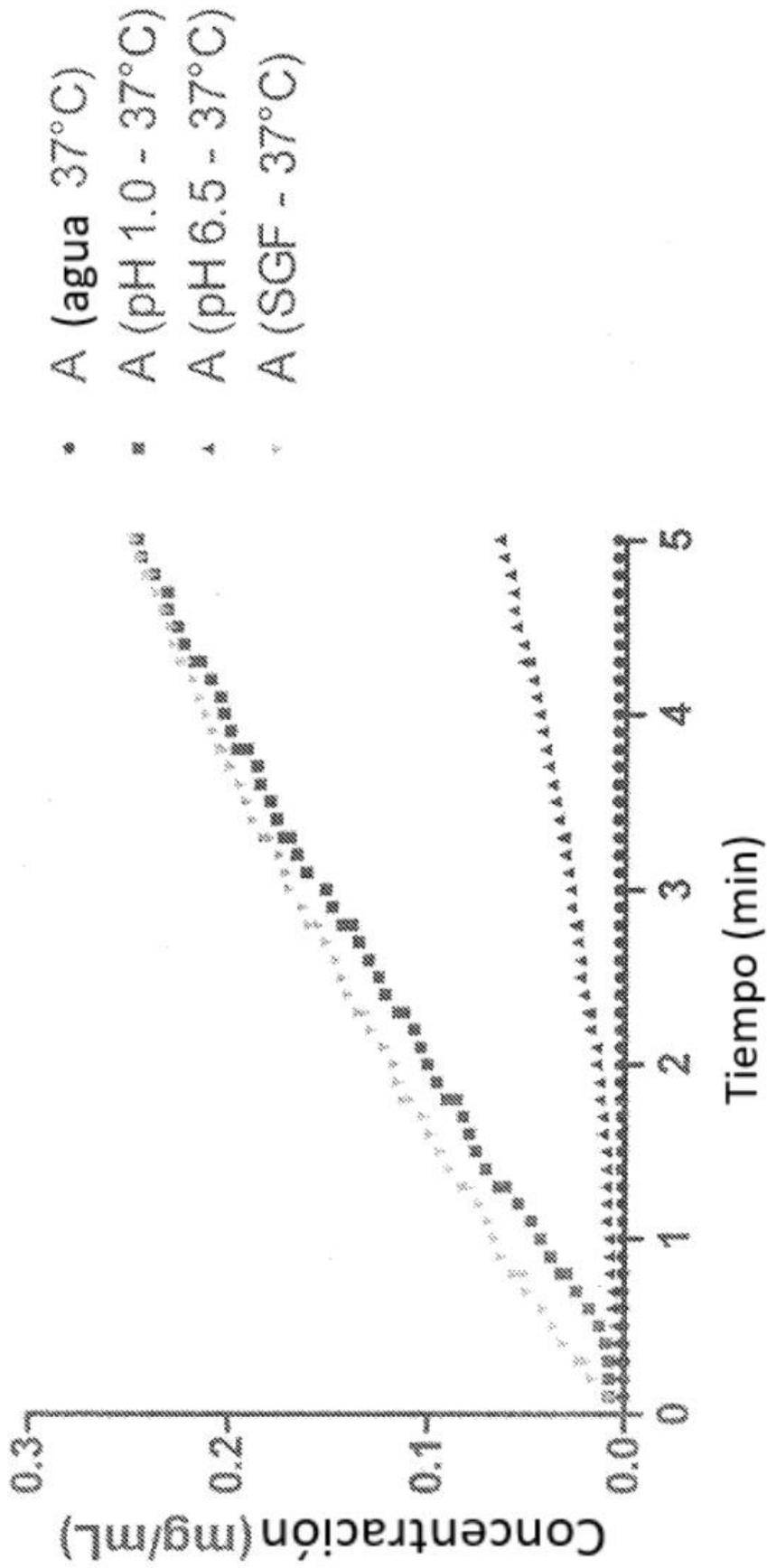


FIG. 35

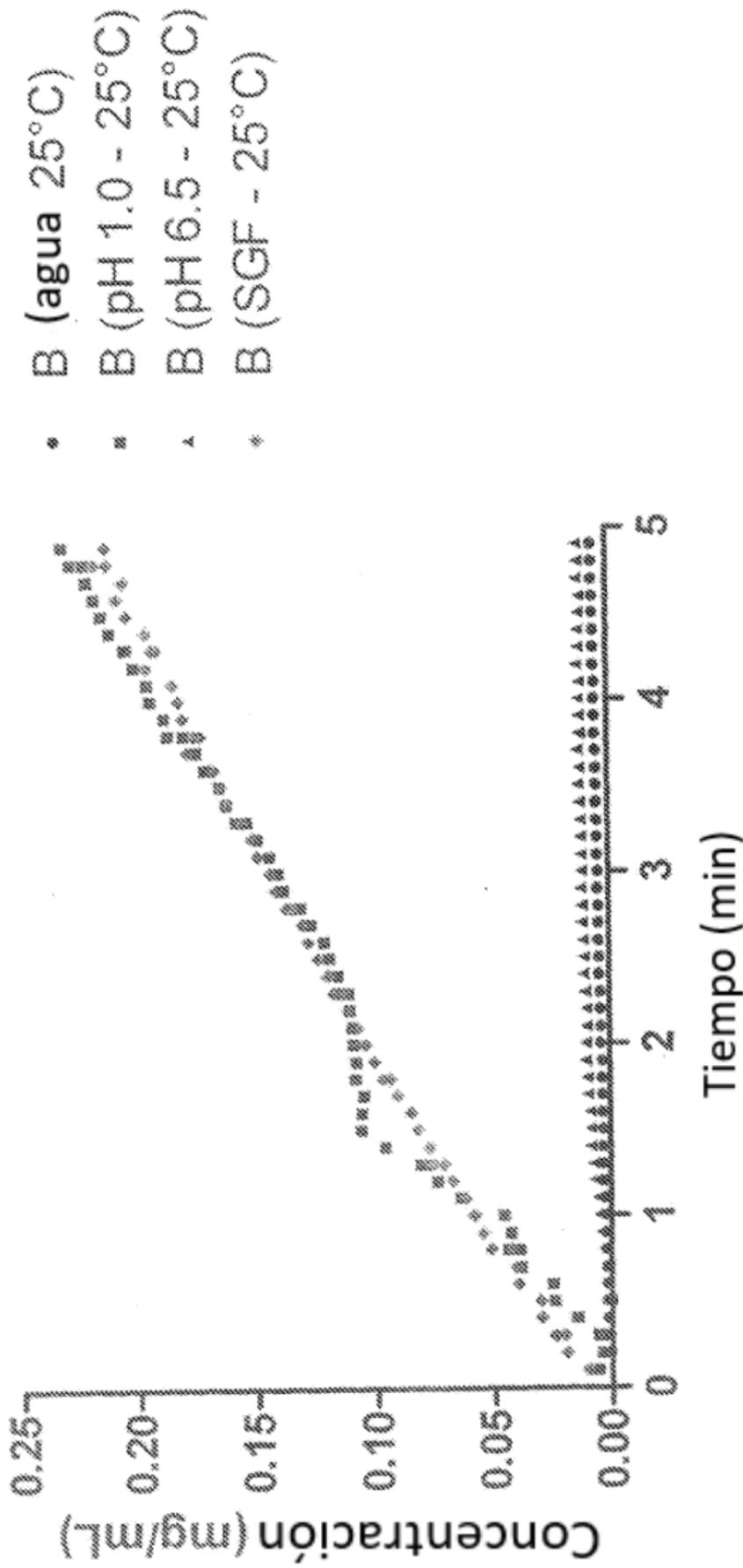


FIG. 36

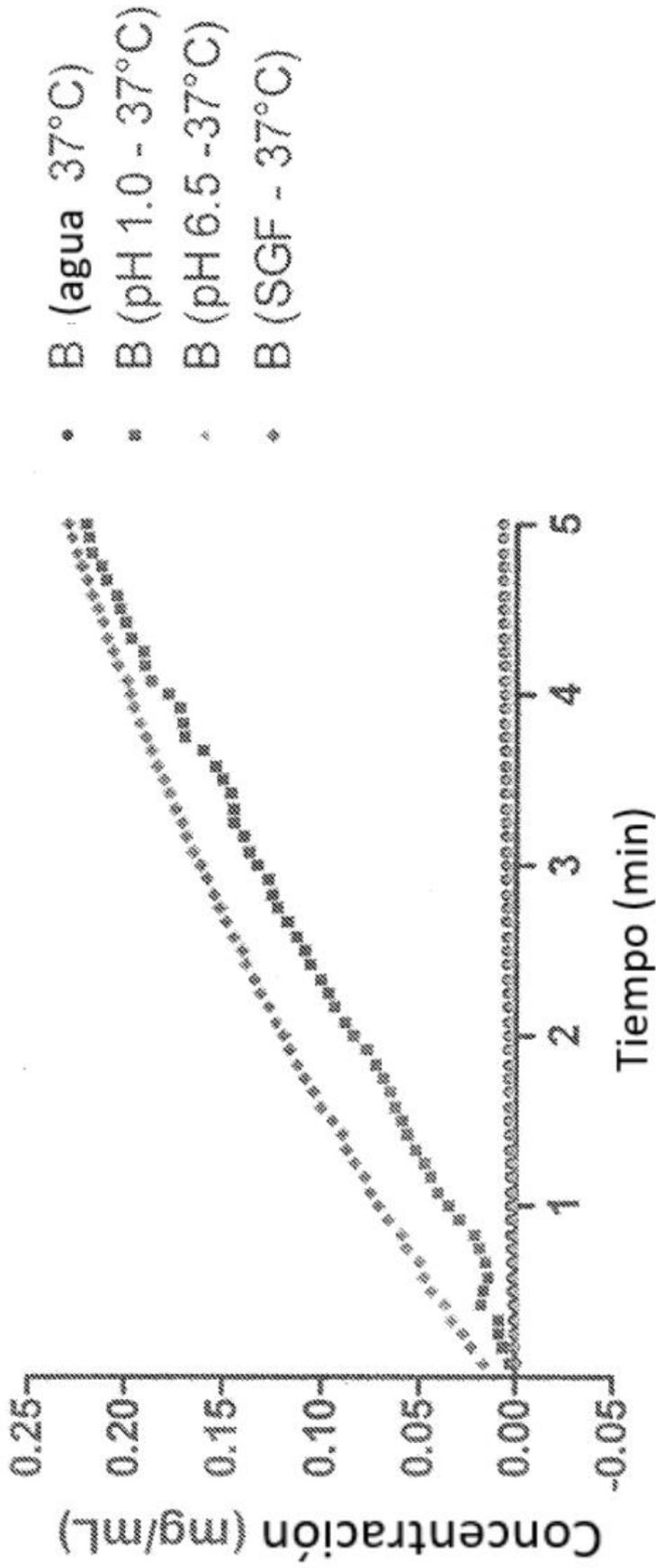


FIG. 37

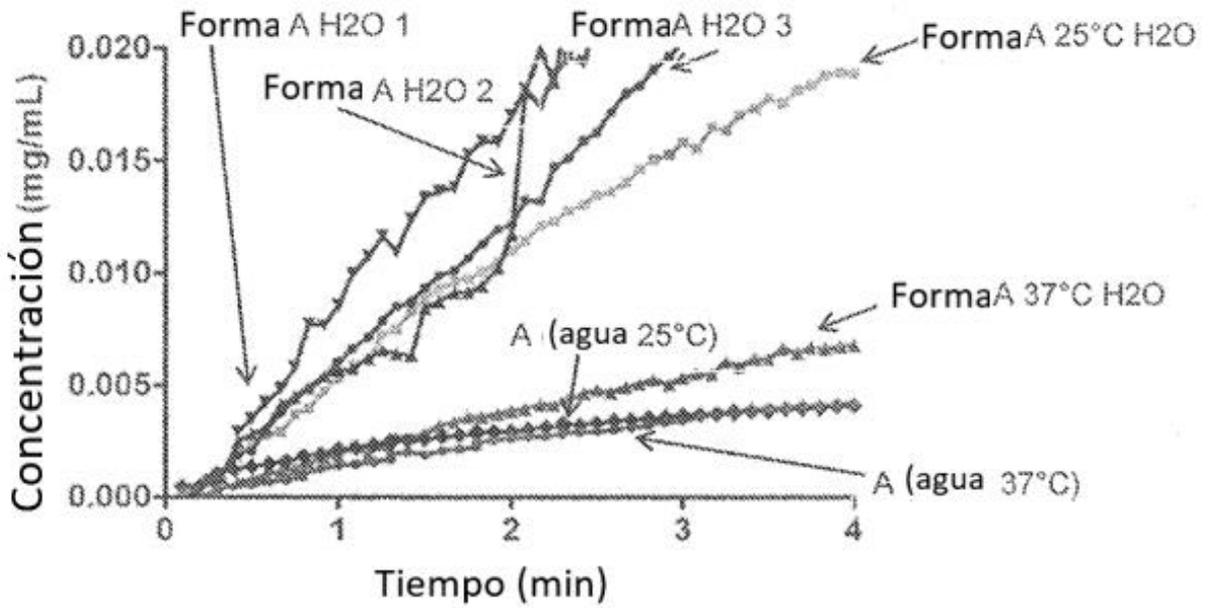


FIG. 38A

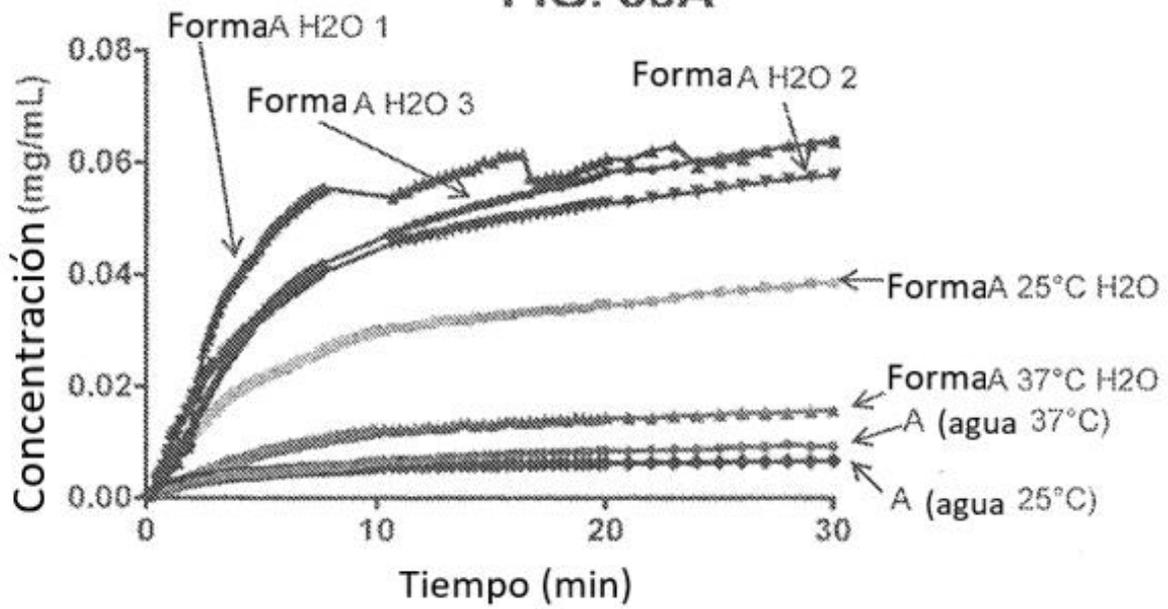


FIG. 38B

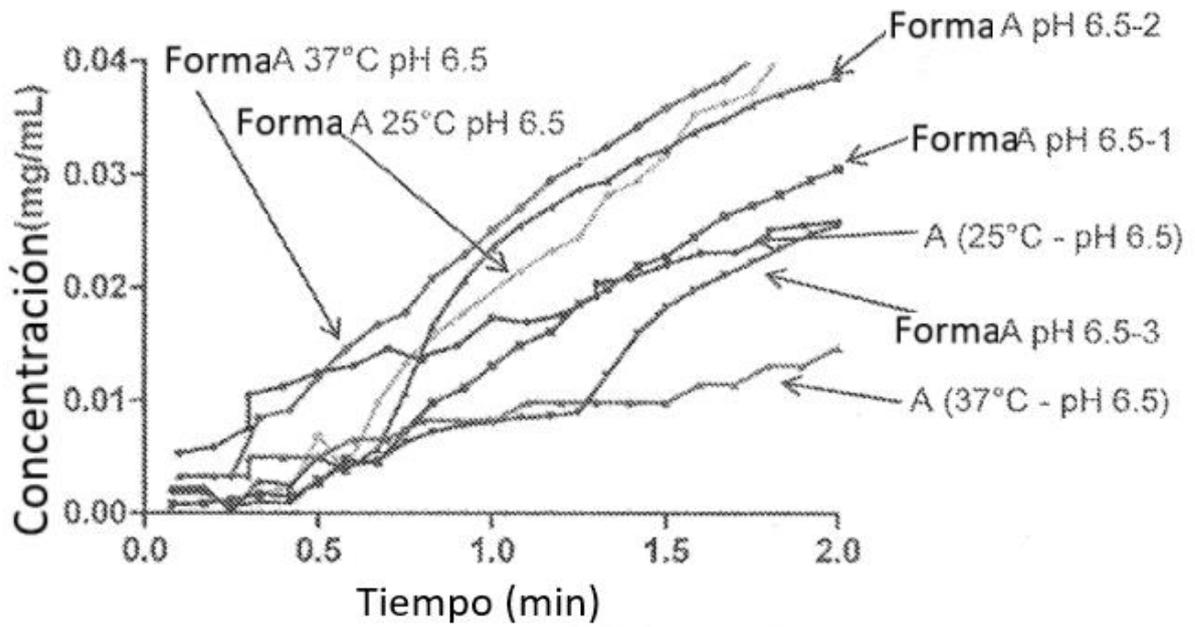


FIG. 39A

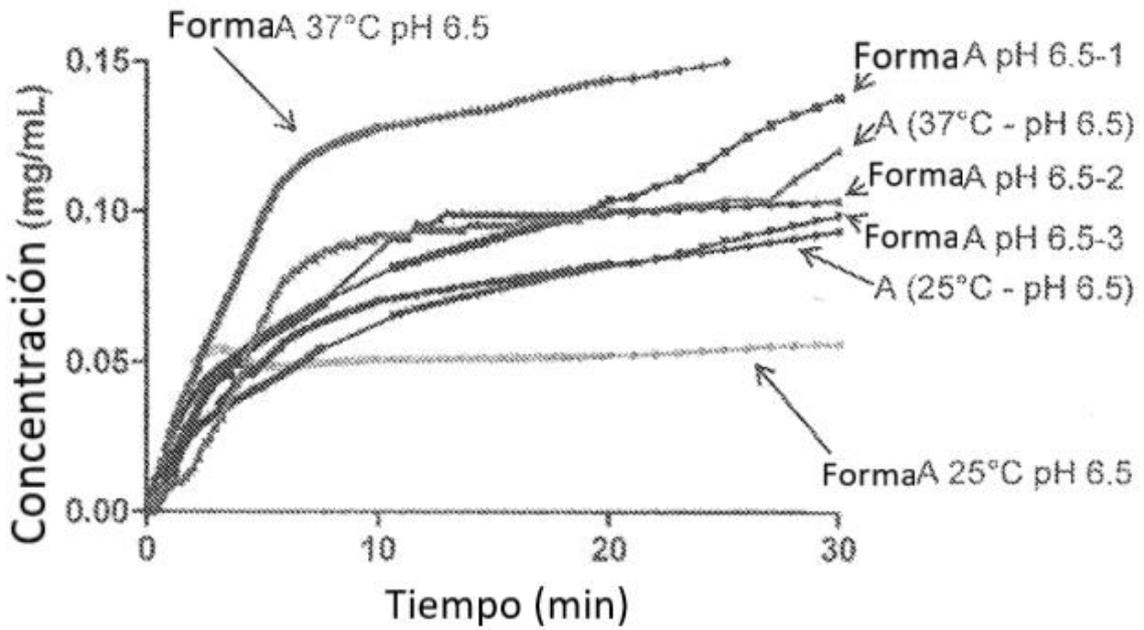


FIG. 39B

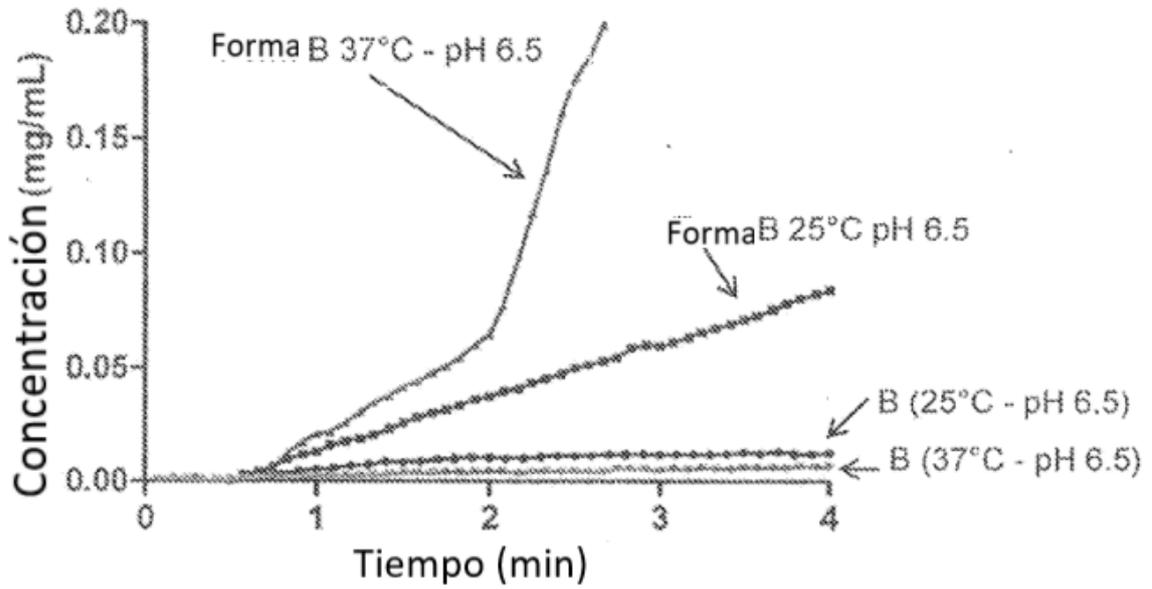


FIG. 40A

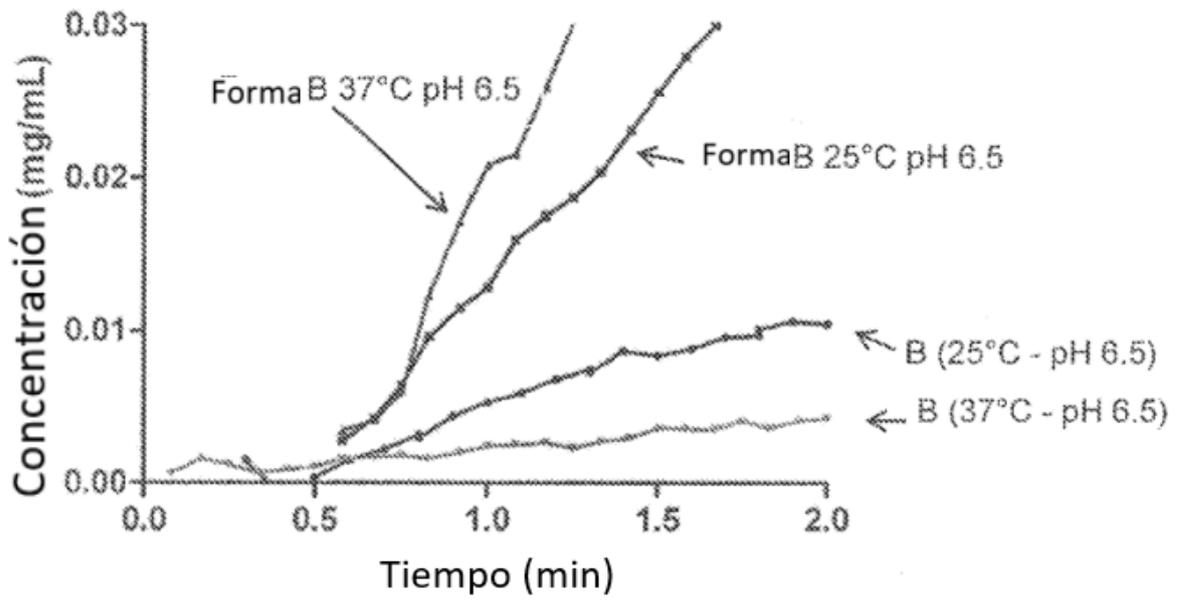


FIG. 40B

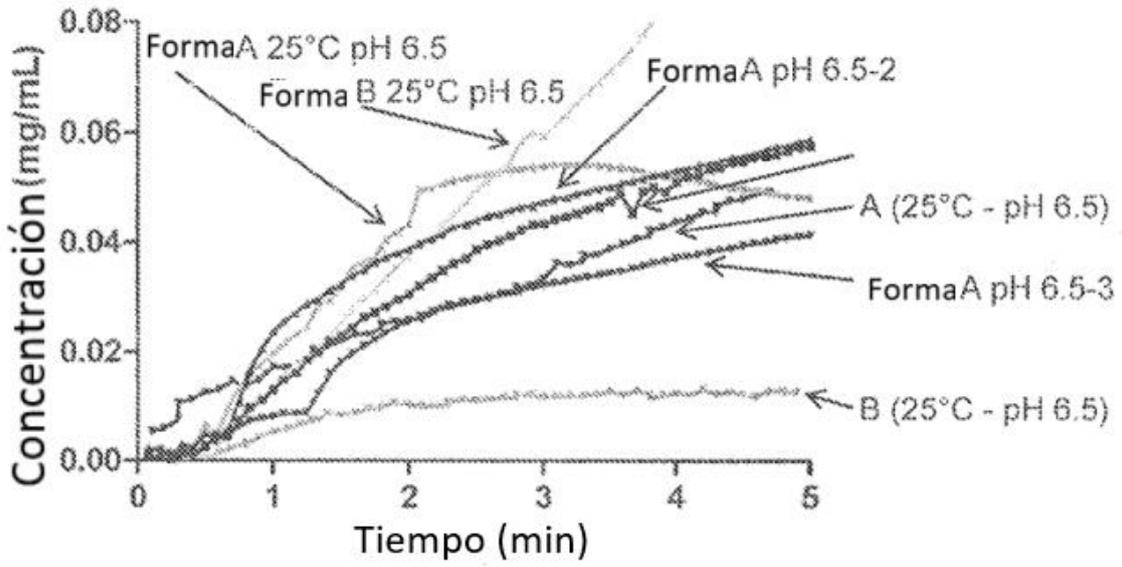


FIG. 41A

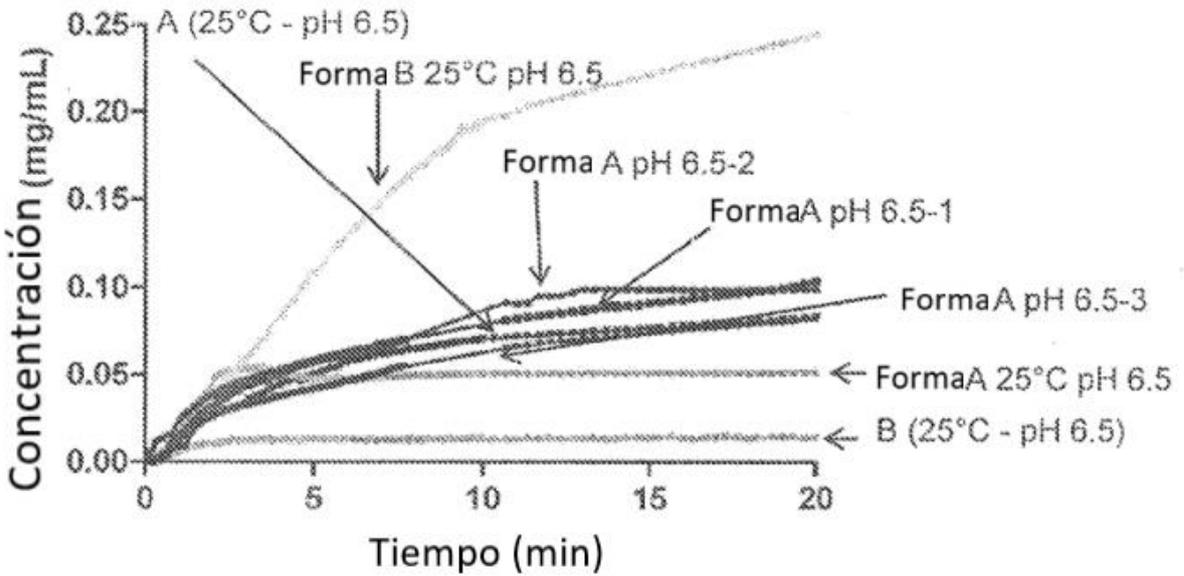


FIG. 41B

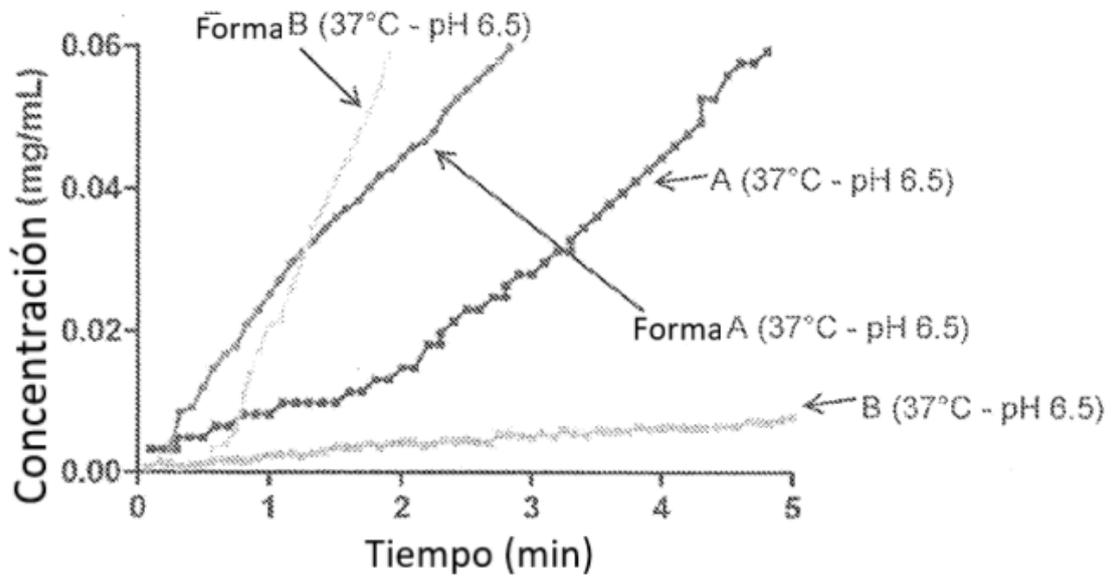


FIG. 42A

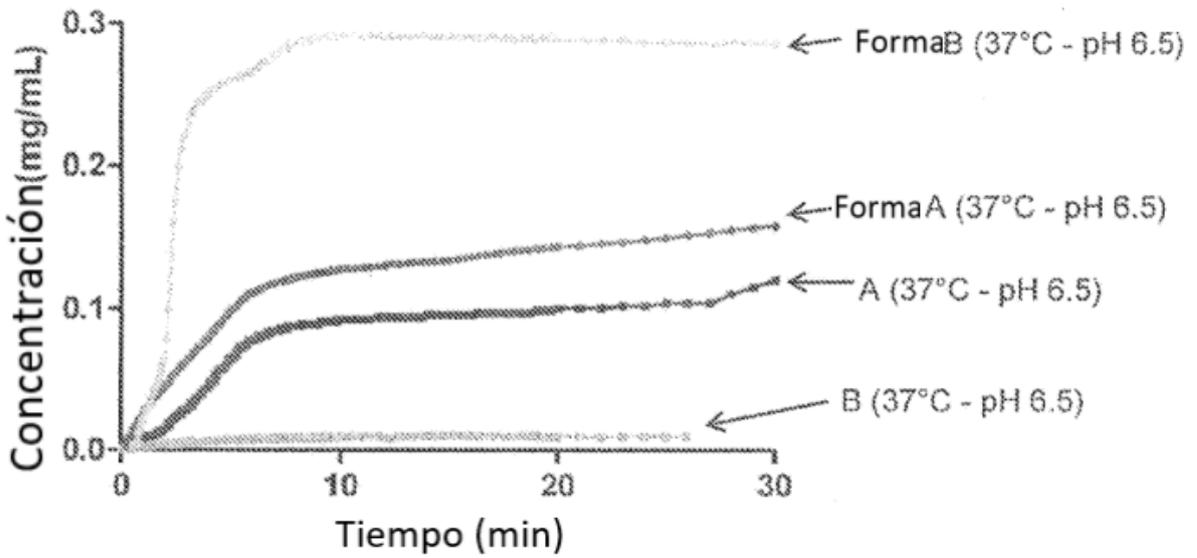


FIG. 42B

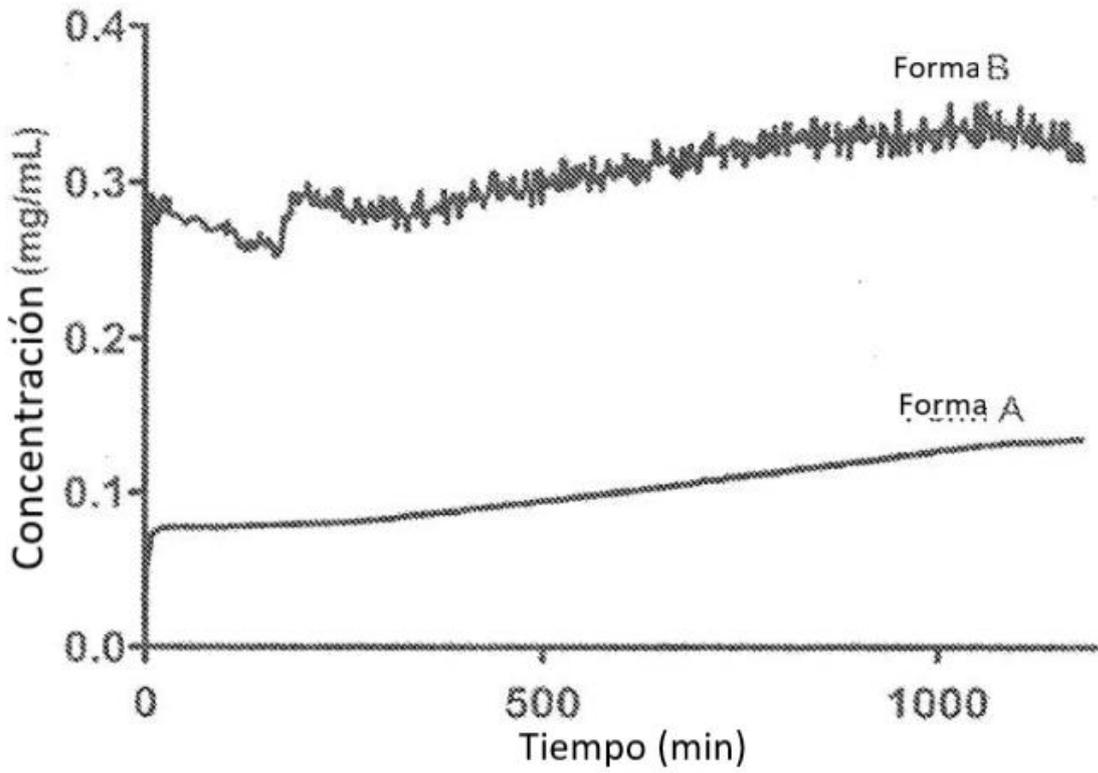


FIG. 43A

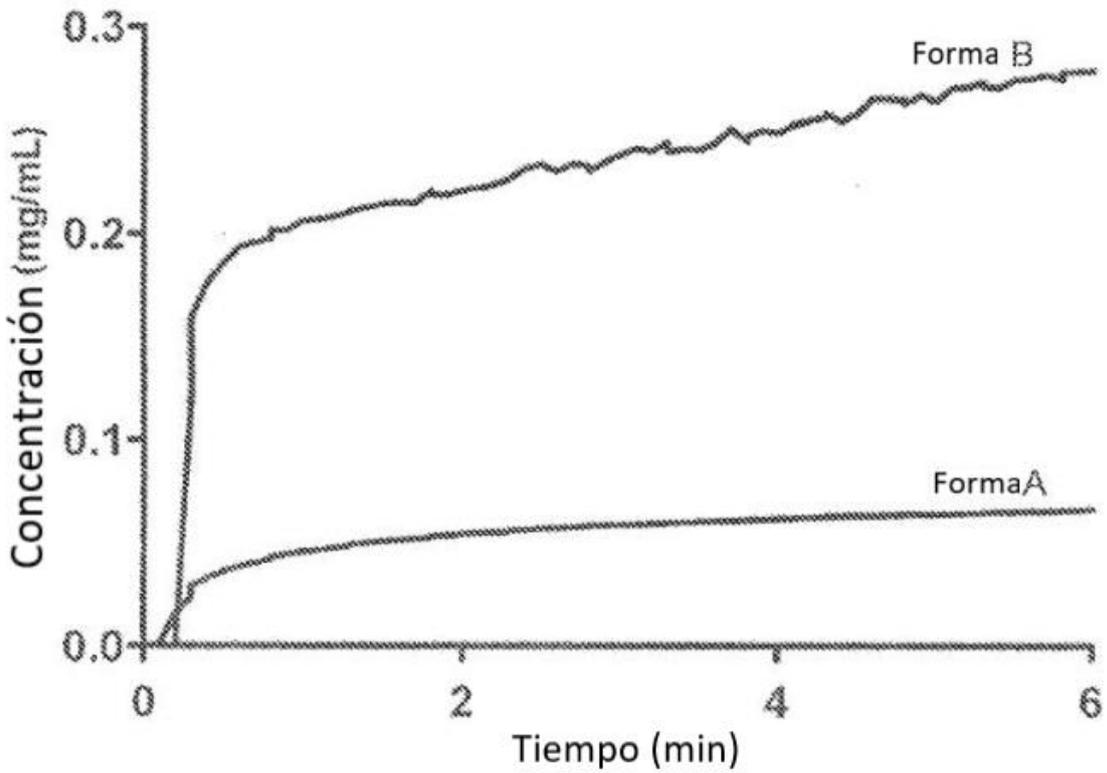


FIG. 43B

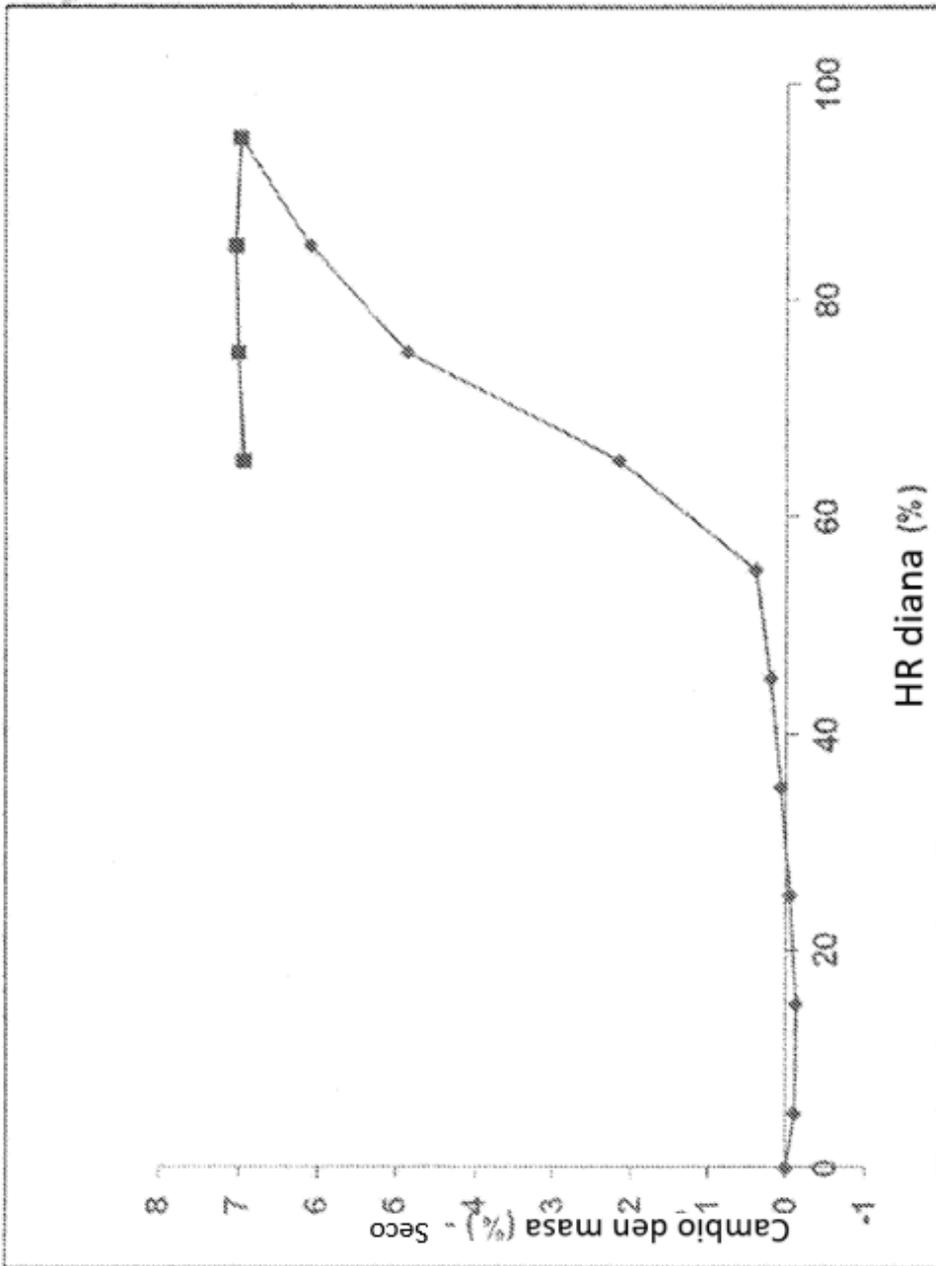


FIG. 44

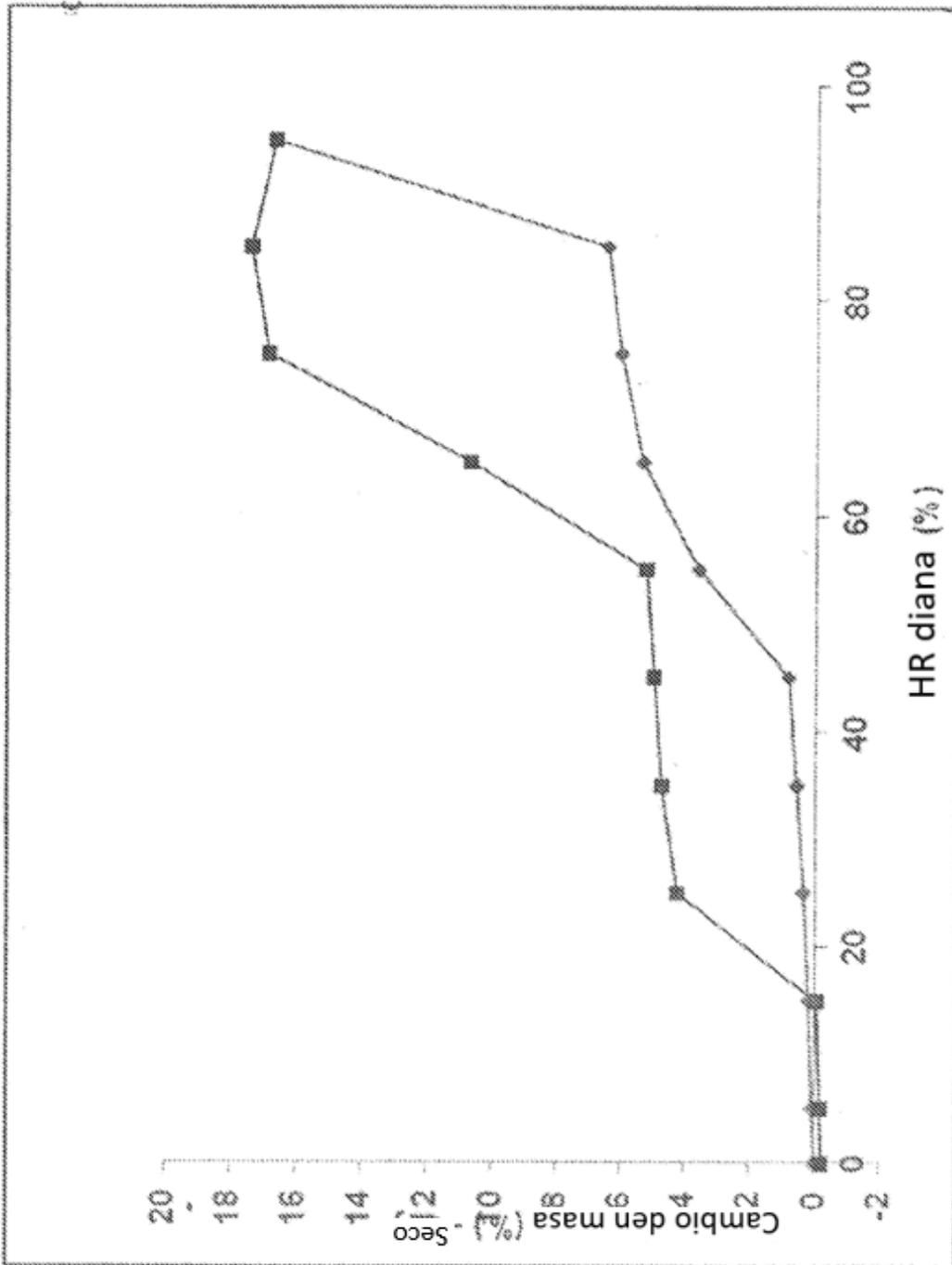


FIG. 45

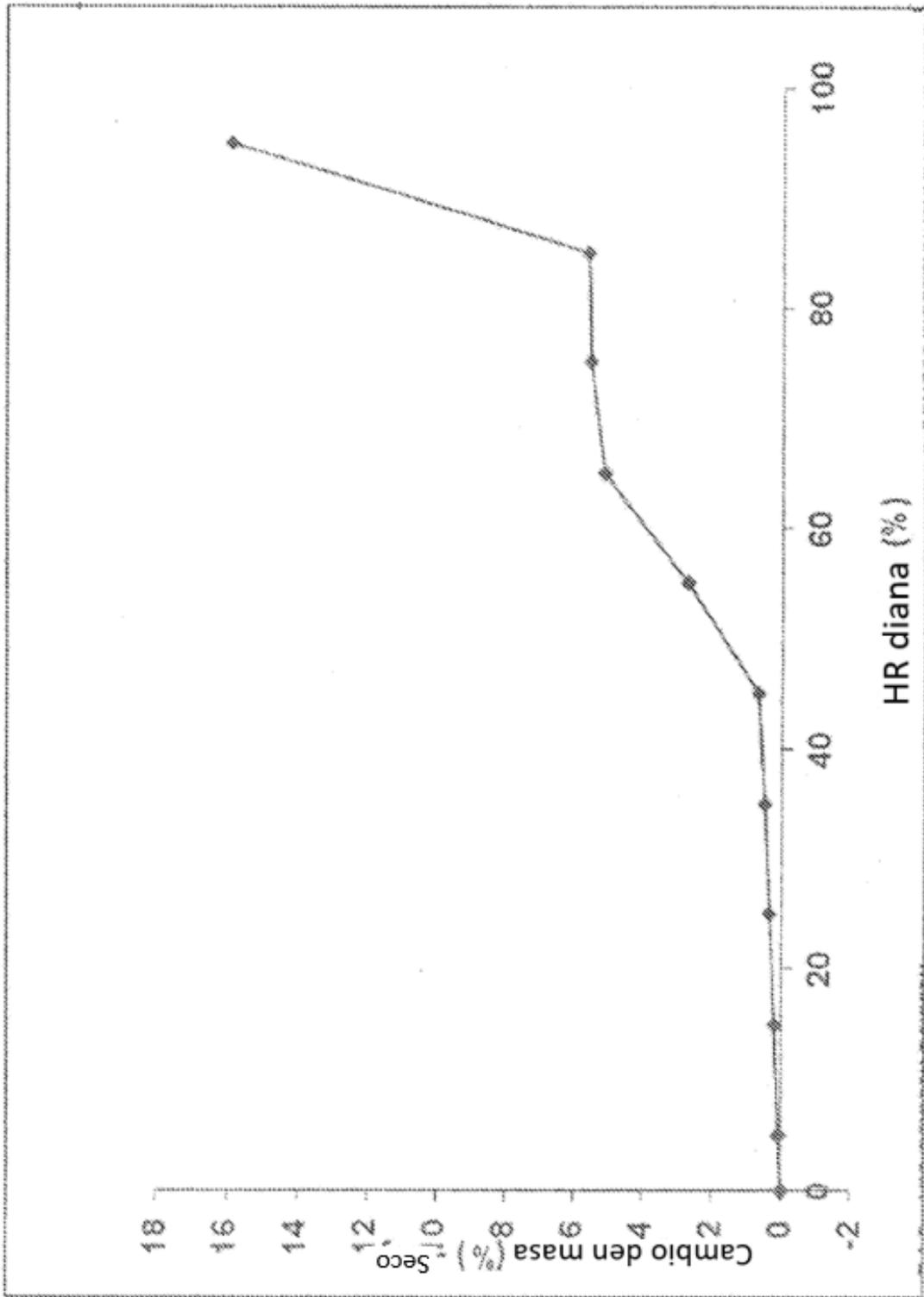


FIG. 46

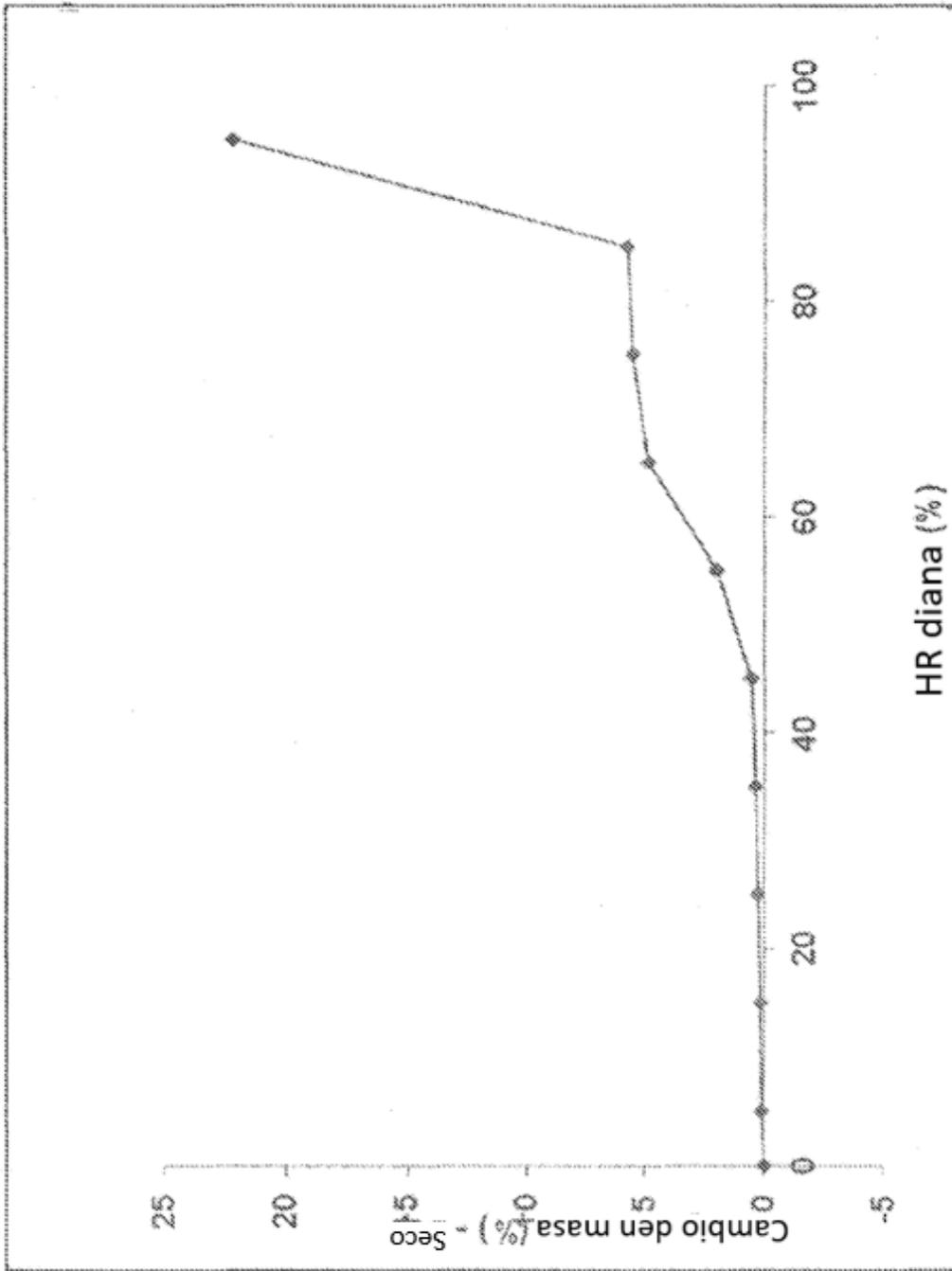


FIG. 47

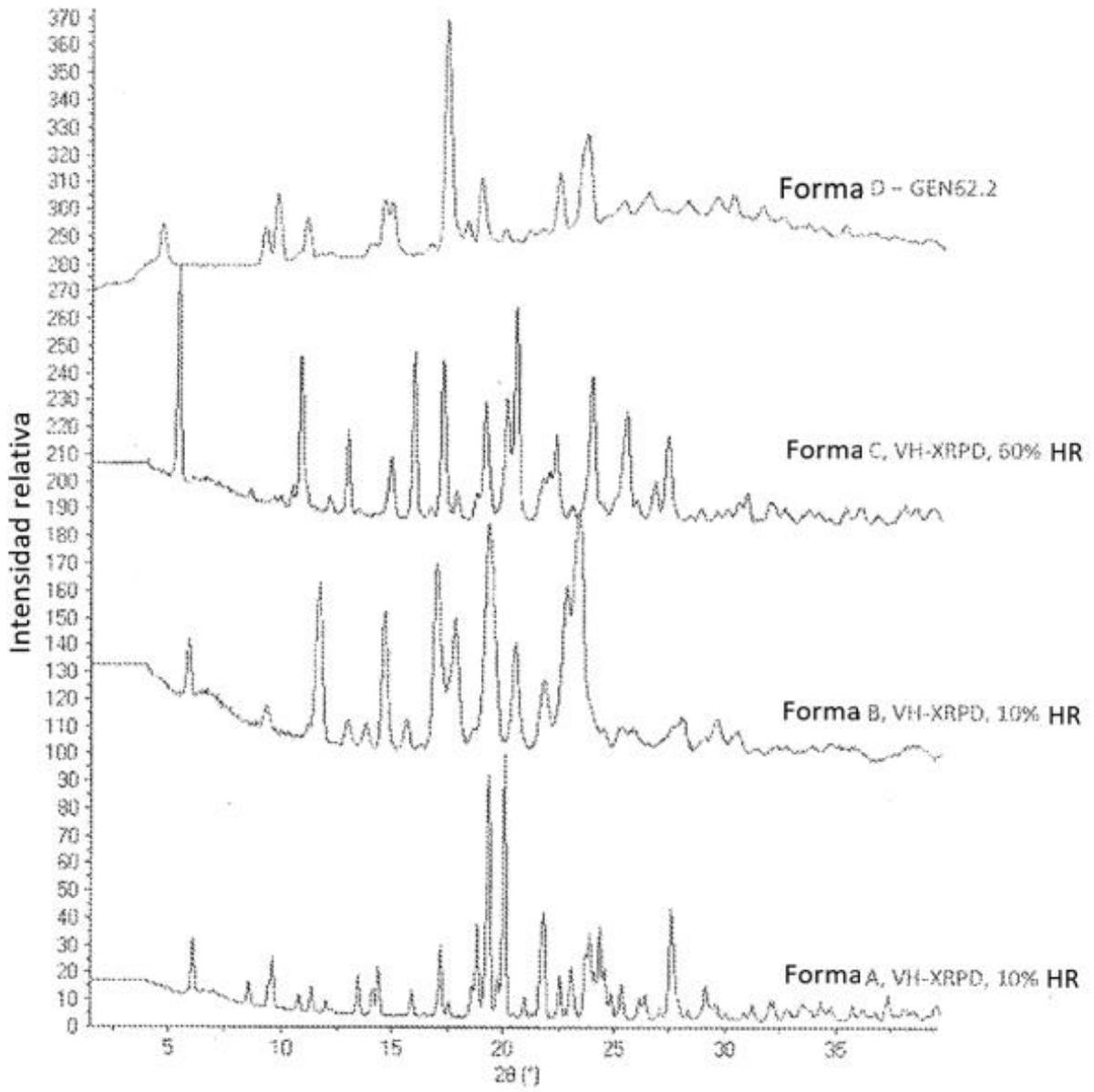


FIG. 48

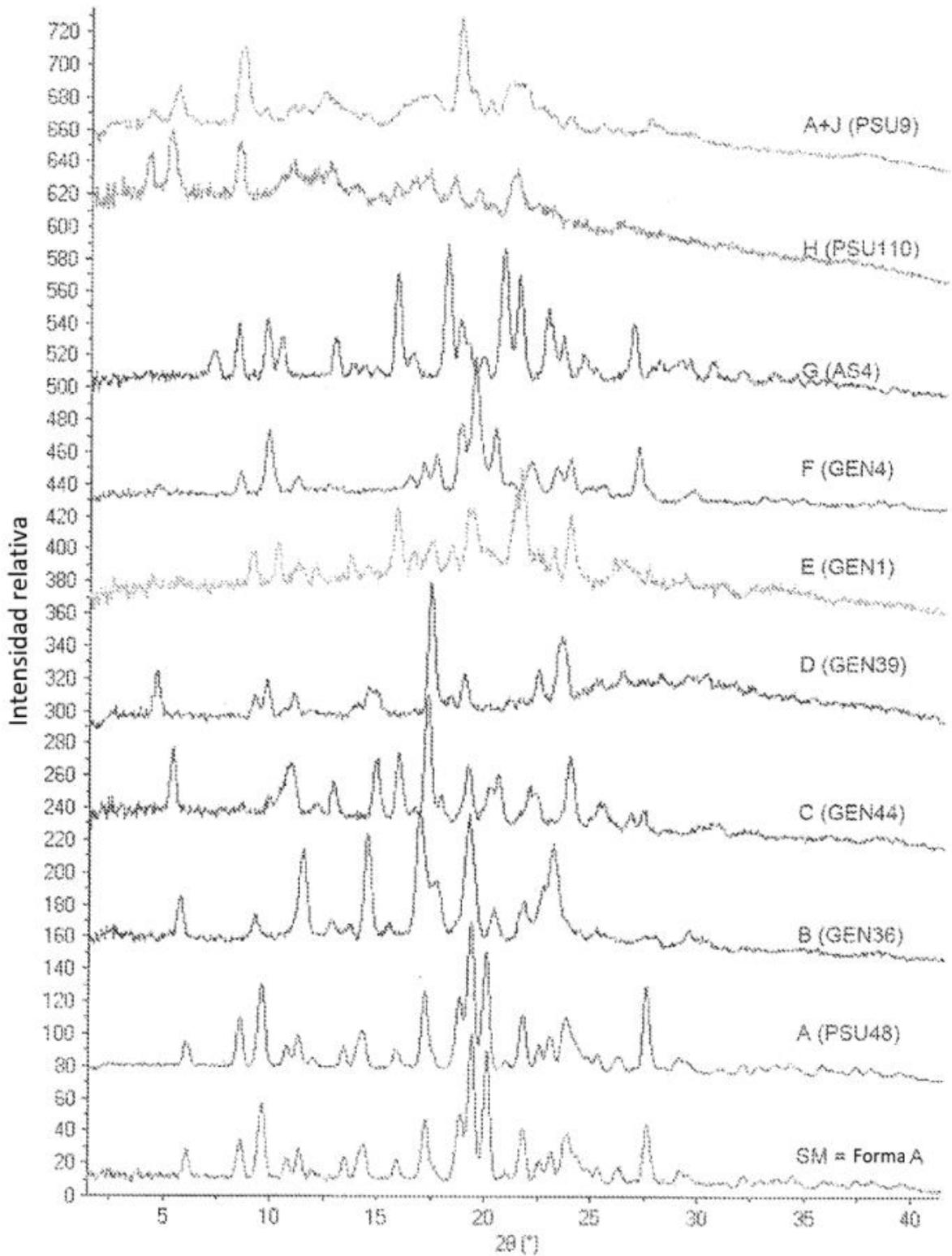


FIG. 49

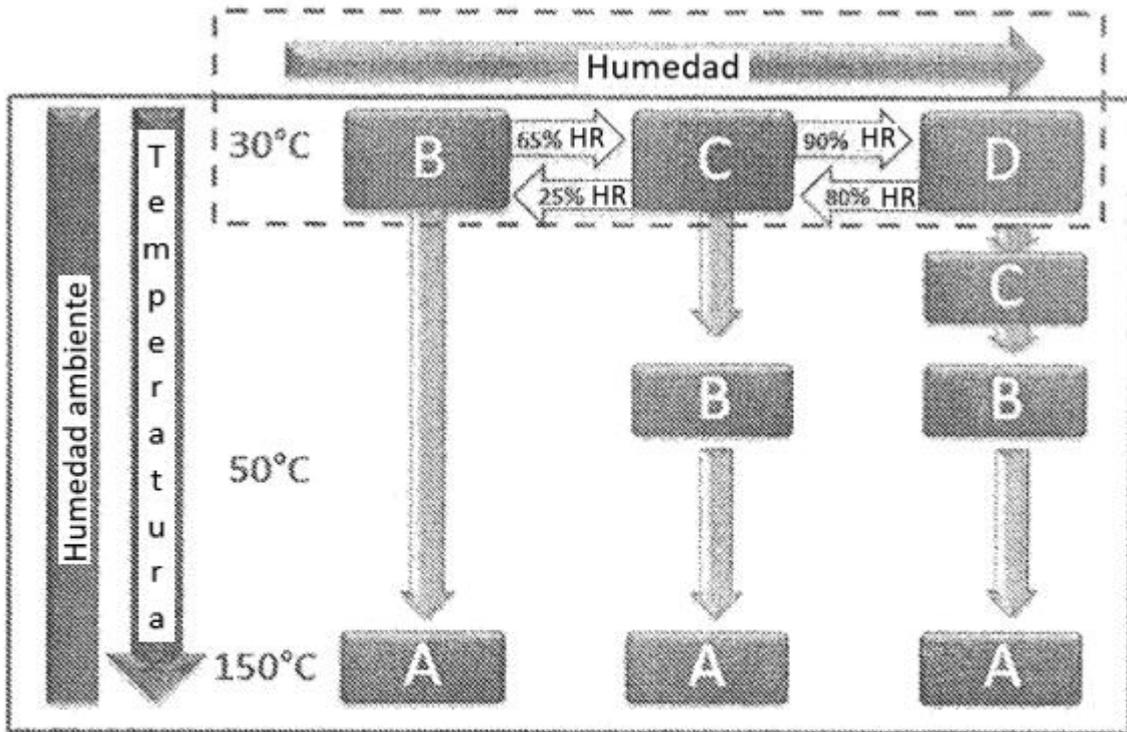


FIG. 50