



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 981 967**

⑮ Int. Cl.:

C07C 217/84 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2018** PCT/US2018/012714

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2018** WO18129419

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2018** E 18736577 (0)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** EP 3565542

④ Título: **Formas polimórficas de RAD1901-2HCl**

⑩ Prioridad:

05.01.2017 US 201762442921 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.10.2024

⑩ Titular/es:

RADIUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
22 Boston Wharf Road, 7th Floor
Boston, MA 02210, US

⑩ Inventor/es:

CRUSKIE, MICHAEL PAUL;
BOLGER, JOSHUA KYLE;
MCKENZIE, JONATHAN BLAKE;
SHETH, PRATIK;
EDWARDS, RICHARD;
EBERLIN, ALEX y
MARKEY, MICHAEL

⑩ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 981 967 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 polimórficas de RAD1901-2HCl

5 Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 62/442.921, presentada el 5 de enero de 2017.

10 Antecedentes

RAD 1901 es un regulador negativo/degradador selectivo del receptor de estrógeno, o SERD, que cruza la barrera hematoencefálica y es particularmente útil para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Se ha demostrado que RAD1901 se une con buena selectividad al receptor de estrógeno (RE) y que tiene un efecto tanto similar al estrógeno como antagonista del estrógeno en diferentes tejidos. En muchos cánceres, las hormonas, como el estrógeno, estimulan el crecimiento tumoral y, por lo tanto, un objetivo terapéutico deseado es bloquear este crecimiento dependiente de estrógeno mientras se induce la apoptosis de las células cancerosas. Los SERD tienen el potencial de ser una clase emergente de terapias endocrinas que podrían inducir directamente la degradación del RE, permitiéndoles de este modo eliminar la señal de crecimiento de estrógeno en tumores dependientes del RE sin permitir que se desarrolle resistencia independiente del ligando.

El documento WO2016176665A1 describe métodos para inhibir el crecimiento tumoral o producir la regresión tumoral en un sujeto que tiene un cáncer positivo para el receptor de estrógeno alfa farmacorresistente o un cáncer positivo para el receptor de estrógeno alfa mutante.

25 Sumario de la invención

En el presente documento se divultan diversas formas polimórficas de RAD1901-2HCl, junto con composiciones farmacéuticas de las mismas, métodos de preparación de las mismas y usos de las mismas.

30 Breve descripción de los dibujos

Figura 1A: Cromatograma RP-HPLC de la Muestra 1 recopilado a 255 nm.

Figura 1B: ^1H RMN de la Muestra 1 recopilada en d_6 -DMSO.

Figura 2A: Cromatograma RP-HPLC de la Muestra 2 recopilado a 255 nm.

Figura 2B: ^1H RMN de la Muestra 2 recopilada en d_6 -DMSO.

Figura 3A: Patrón de difracción XRPD de la Muestra 1 a una HR ambiental (por ejemplo, 40-65 % de HR).

Figura 3B: Superposición de patrones XRPD obtenidos para la Muestra 1 antes (inferior) y después (superior) del almacenamiento en el análisis a condiciones elevadas.

Figura 3C: Superposición de patrones VH-XRPD de la Muestra 1 recopilados con HR variada.

Figura 3D: Superposición de patrones XRPD obtenidos para la Muestra 1 antes (inferior) y después (superior) del análisis GVS (absorción al 0-90 % de HR).

Figura 3E: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 1 antes (Muestra 1) y después de la GVS (métodos AltaHR_Desorc_3 y AltaHR).

Figura 3F: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 1 antes y después de la GVS (1 ciclo de AltaHR_Desorc_3 y 2 ciclos de AltaHR_Doble_Ciclo), y después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR.

Figura 3G: Patrón de difracción XRPD de la Muestra 1 al 0 % de HR.

Figura 3H: Superposición del patrón de difracción XRPD de las Formas 1-3.

Figura 4A: Patrones XRPD obtenidos para la Muestra 2.

Figura 4B: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 2 y después del almacenamiento en el análisis a condiciones elevadas.

Figura 4C: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 1 (superior) y la Muestra 2 (2 gráficos inferiores)

después del almacenamiento en el análisis a condiciones elevadas.

Figura 4D: Superposición de patrones VT-XRPD de la Muestra 2 recopilados tras el calentamiento a 200 °C y la Muestra 1.

Figura 4E: Superposición de patrones VH-XRPD de la Muestra 2 recopilados a alta HR (>90 %) y la Muestra 1 después del almacenamiento a alta HR.

Figura 4F: Superposición de patrones VH-XRPD de la Muestra 2 recopilados en condiciones secas (0 % de HR).

Figura 4G: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 2 antes y después de la GVS (absorción al 0-90 % de HR).

Figura 4H: Patrones XRPD obtenidos para la Muestra 2 al 0 % de HR (Forma 2).

Figura 4I: Patrones XRPD obtenidos para la Muestra 2 al 92 % de HR (Forma 3).

Figura 5A: Gráfico de isotermas de GVS para la Muestra 1 recopiladas del 0 al 90 % de HR.

Figura 5B: Gráfico de cinéticas de GVS para la Muestra 1 recopiladas del 0 al 90 % de HR.

Figura 5C: Gráfico de isotermas de GVS para la Muestra 1 recopiladas del 40 al 95 % de HR con el método GVS AltaHR.

Figura 5D: Gráfico de cinéticas de GVS para la Muestra 1 recopiladas del 40 al 95 % de HR con el método GVS AltaHR.

Figura 5E: Gráfico de isotermas de GVS para la Muestra 1 recopiladas en un solo ciclo con el método GVS AltaHR_Desorc_3.

Figura 5F: Gráfico de cinéticas de GVS para la Muestra 1 recopiladas en un solo ciclo con el método GVS AltaHR_Desorc_3

Figura 5G: Gráfico de isotermas de GVS para la Muestra 1 recopiladas en un ciclo doble con el método GVS AltaHR_DobleCiclo_2.

Figura 5H: Gráfico de cinéticas de GVS para la Muestra 1 recopiladas en un ciclo doble con el método GVS AltaHR_DobleCiclo_2.

Figura 6A: Gráfico de isotermas de GVS para la Muestra 2 recopiladas del 0 al 90 % de HR.

Figura 6B: Gráfico de cinéticas de GVS para la Muestra 2 recopiladas del 0 al 90 % de HR.

Figura 7: Análisis térmico de la Muestra 1 por TGA (superior) y DSC (inferior).

Figura 8: Análisis térmico de la Muestra 2 por TGA (superior) y DSC (inferior).

Figura 9A: Imágenes PLM de la Muestra 1.

Figura 9B: Las imágenes PLM de cristales aislados de la evaluación de solubilidad de la Muestra 1, produjeron cristales de plaquetas tras el enfriamiento en metanol.

Figura 10: Imágenes PLM de la Muestra 2.

Figura 11A: Imágenes SEM de la Muestra 1 (295x).

Figura 11B: Imágenes SEM de la Muestra 1 (1050x).

Figura 11C: Imágenes SEM de la Muestra 1 (5100x).

Figura 12A: Imágenes SEM de la Muestra 2 (730x).

Figura 12B: Imágenes SEM de la Muestra 2 (1650x).

Figura 12C: Imágenes SEM de la Muestra 2 (3400x).

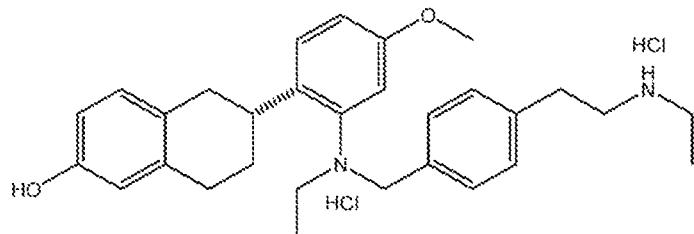
- Figura 13A: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 cristalina, que son sustancialmente consistentes con la Forma 1.
- 5 Figura 13B: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 cristalina, que son sustancialmente consistentes con la Forma 1.
- Figura 13C: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 cristalina, que son sustancialmente consistentes con la Forma 3.
- 10 Figura 14A: Superposición de patrones XRPD para la Muestra 1 antes y después de la liofilización en agua o t-butanol/agua.
- Figura 14B: Superposición de patrones XRPD obtenidos para muestras obtenidas por liofilización si la Muestra 1 es de agua o t-butanol/agua y muestras cristalinas de la Muestra 1 después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR.
- 15 Figura 14C: Superposición de patrones XRPD para muestras obtenidas por liofilización en agua o t-butanol/agua de la Muestra 1 después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR y 40 °C/97 % de HR.
- 20 Figura 15: Espectros de ^1H RMN de la Muestra 1 antes y después de la liofilización en agua o t-butanol/agua.
- Figura 16A: Análisis DSC de muestras de la Muestra 1 obtenidas por liofilización en agua (línea continua) o t-butanol/agua (línea discontinua).
- 25 Figura 16B: Análisis TGA de muestras de la Muestra 1 obtenidas por liofilización en agua (línea continua) o t-butanol/agua (línea discontinua).
- Figura 16C: Análisis mDSC de una muestra de la Muestra 1 obtenida por liofilización en agua (línea continua).
- 30 Figura 17A: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 obtenidos por liofilización en nitrometano, acetonitrilo, THF, etanol o propan-1-ol, que son sustancialmente consistentes con la Forma 1 (anhidra).
- Figura 17B: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 obtenidos por liofilización en diclorometano (DCM), tolueno, metil isobutil cetona (MIBK), acetato de isopropilo, acetato de etilo o acetato de propilo, que son sustancialmente consistentes con la Forma 3 (Muestra 2, 90 % de HR) o una mezcla de la Forma 2 y la Forma 3 (Muestra 2 después de 25/97).
- 35 Figura 17C: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 obtenidos por liofilización en agua al 10 %/THF, agua al 10 %/IPA, agua al 10 %/EtOH, agua, dimetoxietano o metanol, que son sustancialmente consistentes con la Forma 3 (hidrato, Muestra 2, 90 % de HR) o una mezcla de la Forma 2 (anhidra) y la Forma 3 (Muestra 2 después de 25/97).
- 40 Figura 17D: Superposición de patrones XRPD del cribado de polimorfos en la Muestra 1 obtenidos por liofilización en 1,4-dioxano, t-butil metil éter (TBME), acetona, metil etil cetona (MEK), propan-2-ol o n-heptano, que son demasiado poco cristalinos para asignarles un polimorfo, pero parecen ser la Forma 1 o una mezcla de la Forma 2 y la Forma 3 (Muestra 2 posterior a 25/97).
- 45 Figura 18A: Imágenes PLM de cristales obtenidas durante cribados de polimorfos preparados enfriando una muestra liofilizada de Muestra 1-metanol.
- Figura 18B: Imágenes PLM de cristales obtenidas durante cribados de polimorfos preparados mediante maduración de una muestra liofilizada de la Muestra 1 en agua.
- 50 Figura 18C: Imágenes PLM de cristales obtenidas durante cribados de polimorfos preparados mediante maduración de una muestra liofilizada de la Muestra 1 en nitrometano.
- Figura 19A: Superposición de patrones XRPD de muestras preparadas mediante maduración de una muestra liofilizada de la Muestra 1 en diferentes mezclas de disolventes de agua/etanol, que son sustancialmente consistentes con la Forma 1 o la Forma 3 (hidrato) (Muestra 1 posterior a 25/97).
- 55 Figura 19B: Superposición de patrones XRPD de muestras preparadas mediante maduración de una muestra liofilizada de la Muestra 1 en diferentes mezclas de disolventes de agua/metanol, que son sustancialmente consistentes con la Forma 2 o la Forma 3 (hidrato) (Muestra 1 posterior a 25/97).
- 60 Figura 19C: Superposición de patrones XRPD de muestras preparadas mediante maduración de una muestra

liofilizada de la Muestra 1 en acetato de etilo anhídrico o saturado con agua, que son sustancialmente consistentes con la Forma 1 o la Forma 3 (Muestra 1 posterior a 25/97).

5 **Descripción detallada**

10 **I. Formas polimórficas de RAD1901-2HCl**

Como se expone en la sección de Ejemplos a continuación, se prepararon y se caracterizaron tres formas cristalinas y amorfas de RAD1901-2HCl.



15 Las definiciones proporcionadas en el presente documento pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos. Si un término usado en el presente documento no está específicamente definido, dicho término no debe considerarse indefinido. En su lugar, los términos se usan con sus significados aceptados.

20 Como se usa en el presente documento, RAD1901-2HCl se refiere a una forma de sal en donde la relación molar de RAD1901 y HCl es aproximadamente 2, por ejemplo, de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 2,1, o de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,0. Los pequeños cambios en la cantidad de HCl ensayado se pueden atribuir a, sin limitación, la variabilidad de la medición y a la pérdida de pequeñas cantidades de HCl durante el almacenamiento y/o el procesamiento.

25 Como se usa en el presente documento, "cristalino/a" se refiere a un sólido que tiene una estructura química muy regular. En particular, puede producirse una base libre cristalina o una forma de sal como una o más formas monocristalinas. Para los fines de esta solicitud, las expresiones "forma cristalina", "forma monocristalina" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (por ejemplo, diferentes patrones XRPD y/o diferentes resultados de barrido DSC). El término "polimorfo" incluye pseudopolimorfos, que típicamente son diferentes solvatos de un material y, por lo tanto, sus propiedades difieren entre sí. Por lo tanto, cada polimorfo y pseudopolimorfo distinto de una base libre o forma de sal se considera en el presente documento una forma monocristalina distinta.

30 La expresión "sustancialmente cristalina" se refiere a formas que pueden ser al menos un porcentaje en peso particular cristalinas. Los porcentajes en peso particulares son un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o cualquier porcentaje entre el 10 % y el 100 %. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalina se refiere a una base libre o forma de sal que es al menos un 70 % cristalina. En otras realizaciones, sustancialmente cristalina se refiere a una base libre o forma de sal que es al menos un 90 % cristalina.

35 40 Como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a un material sólido que comprende materiales no cristalinos. En determinadas realizaciones, puede prepararse una muestra amorfica de un material mediante liofilización de una mezcla del material con un disolvente, en donde la mezcla puede ser homogénea (por ejemplo, una solución) o heterogénea (por ejemplo, una suspensión).

45 50 La expresión "sustancialmente libre" se refiere a formas y composiciones que pueden estar al menos en un porcentaje en peso particular libres de impurezas y/o compuestos cristalinos. Los porcentajes en peso particulares son un 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o cualquier porcentaje entre el 60 % y el 100 % libre de impurezas y/o compuesto cristalino. En algunas realizaciones, sustancialmente libre se refiere a una base libre o forma de sal que tiene al menos un 70 % de pureza. En otras realizaciones, sustancialmente cristalina se refiere a una base libre o forma de sal que tiene al menos un 90 % de pureza. En otras realizaciones, sustancialmente libre de compuesto cristalino se refiere a una composición que tiene menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 15 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 1 % de compuesto cristalino.

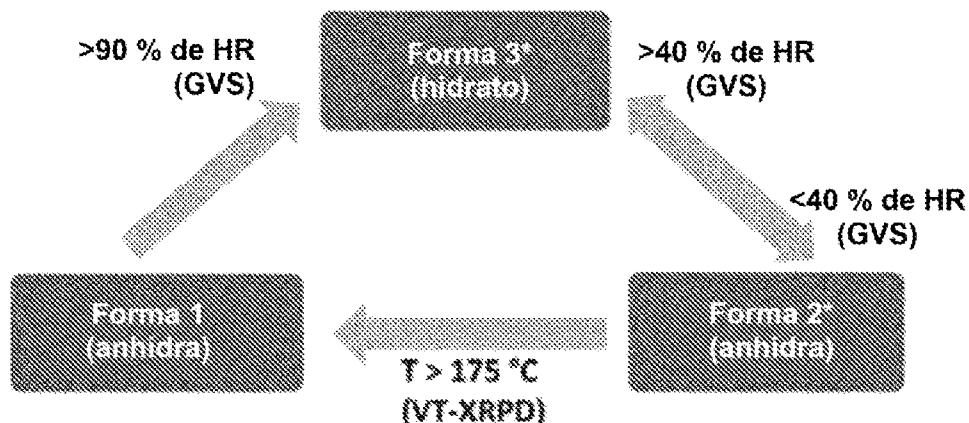
55 El término "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O que está presente en una cantidad

estequiométrica o no estequiométrica definida. Los solvatos estequiométricos pueden incluir, por ejemplo, formas hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato, entre otras. Los solvatos no estequiométricos pueden incluir, por ejemplo, hidratos de canal, incluso donde el contenido de agua puede cambiar dependiendo de la humedad del ambiente.

- 5 El término "solvato o solvatado" significa una asociación física de un compuesto, incluyendo una forma cristalina del mismo, de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato o solvatado" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un metanolato.
- 10

El término "estable" en el contexto de una forma polimórfica divulgada en el presente documento se refiere a la estabilidad de la forma polimórfica con respecto al calor y/o la humedad.

- 15 La relación entre las tres formas cristalinas de RAD1901 se proporciona a continuación en el Esquema 1:



Esquema 1. Conversión entre las Formas 1, 2 y 3 de RAD1901-2HCl

- 20 Como se usa en el presente documento, las formas cristalinas de RAD1901-2HCl se denominan Formas 1, 2 y 3, respectivamente. Las Formas 1 y 2 son formas anhidras de RAD1901-2HCl y la Forma 3 es una forma hidratada de RAD1901-2HCl. Las Formas 1, 2 y 3 mostraron diferentes patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD).
- 25 La Muestra 1 se refiere a un lote inicialmente no caracterizado de RAD1901-2HCl que posteriormente se determinó que era predominantemente la Forma 1. La Muestra 2 se refiere a un lote inicialmente no caracterizado de RAD1901-2HCl que posteriormente se determinó que era una mezcla de la Forma 2 y la Forma 3
- 30 Los experimentos de GVS mostraron que la Forma 2 era higroscópica con una absorción de masa del 0-40 % de HR, y la absorción de masa se estabilizó por encima del 40 % de HR. Por lo tanto, existía un equilibrio entre la Forma 2 anhidra y la Forma 3 hidratada a una HR cercana a la ambiental. La Forma 1 anhidra demostró una higroscopicidad baja entre el 0-90 % de HR y comenzó a convertirse en la Forma 3 hidratada por encima del 90 % de HR.
- 35 En muchas realizaciones divulgadas en el presente documento, se divulga que RAD1901-2HCl tiene una estructura cristalina.
- En determinadas realizaciones, se puede identificar que las estructuras cristalinas en esta divulgación tienen uno o más picos característicos en un espectro XRPD, como se divulga en el presente documento.
- 40 En algunas realizaciones, las estructuras cristalinas en esta divulgación tienen uno o más picos endotérmicos característicos en la calorimetría diferencial de barrido, como se divulga en el presente documento.
- En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para preparar y/o interconvertir una o más formas cristalinas de RAD1901-2HCl. Realizaciones adicionales describen la conversión en y la conservación de una forma cristalina de RAD1901-2HCl que tiene la estabilidad deseada en las condiciones de almacenamiento esperadas.
- 45 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a 7,1 grados $20 \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 50 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a 7,1 grados $20 \pm$

0,2 grados 2θ, y/o 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.

- 5 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 10 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 15 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 20 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cinco picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 27,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 11,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 25 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos siete picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 27,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 11,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 16,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 30 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos ocho picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 27,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 11,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 16,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 35 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos nueve picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 27,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 11,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 16,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 40 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los picos, en términos de 2-theta, de 7,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 14,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,3 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 13,8 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 12,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 25,1 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 18,9 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 27,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, 11,0 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ y 16,2 grados 2θ ± 0,2 grados 2θ, a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 45 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3G a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 50 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3G a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 1.
- 55 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida (Forma 1) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3G a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %.
- 60 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que presenta un inicio de fusión a 218,2 °C y un pico endotérmico a 232,1 °C, por ejemplo, la Forma 1.
- 65 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en el gráfico inferior de la figura 7, por ejemplo, la Forma 1.

Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en el gráfico superior de la figura 7, por ejemplo, la Forma 1.

- 5 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1) en donde dicha forma sólida comprende al menos el 1 % p/p de una muestra total de RAD1901-2HCl.
- 10 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 5 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 15 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 10 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 20 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 25 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 25 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 50 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 30 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 95 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 35 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 98 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 40 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición que comprende RAD1901 en donde al menos el 99 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de RAD1901 como se divulga en el presente documento (por ejemplo, la Forma 1).
- 45 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 en cualquiera de sus realizaciones especificadas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a 6,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 2.
- 55 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 6,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 15,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 2.
- 60 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 6,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 15,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 2.
- 65 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos, en términos de 2-theta,

seleccionados del grupo que consiste en 6,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 15,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 18,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 13,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 2.

5 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 4H a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %, por ejemplo, la Forma 2.

10 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de RAD1901-2HCl divulgada en el presente documento (por ejemplo, la Forma 2), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl es una mezcla cristalina que comprende menos del 1 % de la Forma 2.

15 En determinadas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl es una mezcla cristalina que comprende más del 0,1 % de la Forma 2 pero menos del 2 %.

20 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 10 % de la Forma 2.

20 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 25 % de la Forma 2.

25 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 50 % de la Forma 2.

25 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 75 % de la Forma 2.

30 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 95 % de la Forma 2.

30 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 97 % de la Forma 2.

35 En algunas realizaciones, una forma sólida de RAD1901-2HCl comprende al menos el 99 % de la Forma 2.

35 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl, por ejemplo, la Forma 3. En algunas realizaciones, la forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl es un dihidrato.

40 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl que tiene una difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativamente de aproximadamente el 92 %, por ejemplo, la Forma 3.

45 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD901-2HCl que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , y/o 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %, por ejemplo, la Forma 3.

50 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %, por ejemplo, la Forma 3.

55 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 23,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 9,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %, por ejemplo, la Forma 3.

60 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida hidratada de RAD1901-2HCl que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos cuatro picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 23,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 9,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %, por ejemplo, la Forma 3.

65 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma sólida de RAD1901-2HCl que es amorfa.

65 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una o más formas cristalinas y/o

amorfas de RAD1901-2HCl dispersadas en una matriz.

Se divultan determinadas realizaciones que comprenden una forma farmacéutica de RAD1901-2HCl que comprende 50 g, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg de RAD1901-2HCl en una o más formas cristalinas y/o amorfas, en donde dicha una o más formas cristalinas y/o amorfas están dispersas en una matriz sólida o líquida.

II. Composiciones farmacéuticas y/o fórmulas de formas polimórficas de RAD1901-2HCl

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una o más formas polimórficas y/o amorfas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento, y un portador fisiológicamente aceptable (también denominado portador, solución o diluyente farmacéuticamente aceptable). Dichos portadores y soluciones incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos usados en los métodos de la presente invención, y mezclas que comprenden dos o más de tales compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos farmacéuticos aceptables tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985).

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador que no provoca una reacción alérgica u otro efecto inapropiado en un sujeto al que se administra y son compatibles con los demás ingredientes en la formulación. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes farmacéuticos, excipientes o portadores adecuadamente seleccionados respecto a la forma prevista de administración, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, los portadores/diluyentes sólidos incluyen, pero sin limitación, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades mínimas de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que aumentan la semivida o eficacia del agente terapéutico.

El término "paciente" se refiere a un sujeto humano.

La una o más formas polimórficas y/o amorfas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento y la composición farmacéutica de las mismas pueden formularse en formas farmacéuticas unitarias, es decir, unidades físicamente separadas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéuticamente adecuado. La forma farmacéutica unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan dosis diarias múltiples, la forma farmacéutica unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis. En determinadas realizaciones, los compuestos pueden formularse para liberación controlada.

La una o más formas polimórficas y/o amorfas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento y la composición farmacéutica de las mismas pueden formularse de acuerdo con cualquier método convencional disponible. Los ejemplos de formas farmacéuticas preferidas incluyen un comprimido, un polvo, un gránulo muy fino, un gránulo, un comprimido recubierto, una cápsula, un jarabe, un trocisco y similares. En la formulación, generalmente se usan aditivos tales como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente saporífero y, si es necesario, se puede usar un estabilizante, un emulsionante, un potenciador de la absorción, un tensioactivo, un ajustador del pH, un antiséptico, un antioxidante y similares. Además, la formulación también se realiza combinando composiciones que generalmente se usan como materia prima para la formulación farmacéutica, de acuerdo con los métodos convencionales. Los ejemplos de estas composiciones incluyen, por ejemplo, (1) un aceite tal como aceite de soja, sebo de res y glicérido sintético; (2) hidrocarburo, tal como parafina líquida, escualano y parafina sólida; (3) aceite de éster tal como ácido octildodecil mirístico y ácido isopropil mirístico; (4) alcohol superior tal como alcohol cetoestearílico y alcohol behenílico; (5) una resina de silicona; (6) un aceite de silicona; (7) un tensioactivo, tal como éster de ácido graso polioxietilado, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de sorbitán polioxietilado, un aceite de ricino polioxietilado sólido y un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; (8) macromolécula soluble en agua tal como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; (9) alcohol inferior tal como etanol e isopropanol; (10) alcohol multivalente tal como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; (11) un azúcar tal como glucosa y azúcar de caña; (12) un polvo inorgánico tal como ácido silícico anhídrico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; (13) agua purificada y similares. Los aditivos para su uso en las formulaciones anteriores pueden incluir, por ejemplo, 1) lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio como diluyente; 2) alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de bloque de polipropilenglicol-polioxietileno, meglumina, citrato de calcio, dextrina, pectina y similares como aglutinante; 3) almidón, agar, gelatina en polvo, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectico, carboximetilcelulosa/calcio y similares como disgregante; 4) esteарато de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal condensado y similares como lubricantes; 5) cualquier colorante cuya

adicción sea farmacéuticamente aceptable y sea adecuado como colorante; 6) cacao en polvo, mentol, saporífero, aceite de hierbabuena, canela en polvo como agente saporífero; 7) antioxidantes cuya adición sea farmacéuticamente aceptada tal como ácido ascórbico o alfa-tofenol.

5 Algunas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma farmacéutica que comprende la Forma 1 de RAD1901-2HCl en una cantidad de 50 g, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg.

10 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una forma farmacéutica como un comprimido que comprende 50 g, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl. En determinadas realizaciones, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99,5 % de RAD1901 en el comprimido es la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl.

15 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende 50 g, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg de una forma sólida de RAD1901-2HCl divulgada en el presente documento (por ejemplo, que comprende la Forma 2 y/o la Forma 3), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En determinadas realizaciones, una forma farmacéutica comprende la Forma 2 como se divulga en el presente documento.

III. Uso de las formas polimórficas de RAD1901-2HCl

25 Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en esos métodos.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar y/o prevenir una o más afecciones de un sujeto que puede beneficiarse de la administración de RAD1901, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento, o una composición farmacéutica de las mismas.

30 La una o más afecciones tratadas/prevenidas mediante los métodos divulgados en el presente documento pueden ser tumores y/o cánceres de mama, útero y ovario que tienen sobreexpresión de receptores de estrógeno, y un cáncer y/o tumor metastásico. El cáncer y/o tumor tratado en los métodos divulgados en el presente documento pueden ser cánceres o tumores impulsados por RE resistentes (por ejemplo, que tienen dominios de unión a RE mutantes (por ejemplo, ERa que comprende una o más mutaciones incluyendo, pero sin limitación, Y537X₁, en donde X₁ es S, N o C, D538G, L536X₂, en donde X₂ es R o Q, P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q y combinaciones de los mismos), sobreexpresores de los RE o la proliferación de tumores y/o cáncer se vuelve independiente del ligando, o tumores y/o cánceres que progresan después del tratamiento endocrinológico, tal como con el tratamiento de SERD (por ejemplo, fulvestrant, TAS-108 (SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810 (ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-927 y AZD9496), inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol), moduladores selectivos del receptor de estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, lasoxifeno y/o toremifeno), inhibidores de Her2 (por ejemplo, trastuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansina y/o pertuzumab), quimioterapia (por ejemplo, abraxano, Adriamicina, carboplatino, citoxano, daunorrubicina, doxil, ellence, fluorouracilo, gemzar, helaven, Ixempra, metotrexato, mitomicina, micoxantrona, navelbina, taxol, taxotere, tiotepa, vincristina y xeloda), inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, bevacizumab), inhibidores de cdk4/6, inhibidores de m-TOR y/o rituximab.

40 En el presente documento se proporcionan métodos para modular los receptores de estrógeno de un sujeto, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento, o una composición farmacéutica de las mismas; y la una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento demuestran una acción similar a los estrógenos en el sistema nervioso central, el tejido óseo y el metabolismo lipídico, y/o antagonismo de los estrógenos en un órgano reproductor y una glándula mamaria.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de la una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl para su uso en los métodos divulgados en el presente documento es una cantidad que, cuando se administra durante un intervalo de tiempo particular, da como resultado el logro de uno o más puntos de referencia terapéuticos (por ejemplo, frenar o detener el crecimiento tumoral, cese de los síntomas, etc.). El experto en la técnica puede determinar fácilmente esta cantidad, ya sea para un sujeto individual (por ejemplo, la cantidad de la una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl necesarias para lograr un punto de referencia terapéutico particular en el sujeto que se está tratando) o para una población (por ejemplo, la cantidad de la una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl necesaria para lograr un punto de referencia terapéutico particular en el sujeto promedio de una población determinada). De manera ideal, la cantidad terapéuticamente eficaz no excede la dosis máxima tolerada en la que el 50 % o más de los sujetos tratados experimentan náuseas u otras reacciones de toxicidad que impiden administraciones adicionales del fármaco. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar para un sujeto dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo diversidad y extensión de los síntomas, sexo, edad, peso corporal o salud general del sujeto, modo de administración

y tipo de sal o solvato, variación en la susceptibilidad al fármaco, el tipo específico de enfermedad, etc.

La una o más formas polimórficas de RAD1901-2HCl o la composición farmacéutica de las mismas para su uso en los métodos actualmente divulgados puede administrarse a un sujeto una o varias veces. Cuando los compuestos se administran varias veces, se pueden administrar en un intervalo establecido, por ejemplo, diariamente, cada dos días, semanalmente o mensualmente. Como alternativa, se pueden administrar en un intervalo irregular, por ejemplo, según sea necesario en función de los síntomas, la salud del paciente y similares.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama ER+ que comprende una administración diaria de 400 mg de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl en una forma farmacéutica en donde dicha forma farmacéutica es un comprimido o cápsula y dicha administración es oral.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama ER+ en un sujeto, en donde: el cáncer de mama ER+ es resistente a una o más terapias endocrinológicas o el sujeto ha progresado después de un tratamiento previo con una o más terapias endocrinológicas; el tratamiento comprende una administración diaria de 400 mg de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl en una forma farmacéutica; y la forma farmacéutica es un comprimido o cápsula y dicha administración es oral.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama ER+ en un sujeto, en donde: el cáncer de mama ER+ es resistente a una o más terapias endocrinológicas o el sujeto ha progresado después de un tratamiento previo con una o más terapias endocrinológicas; el tratamiento comprende una primera administración de 400 mg diariamente de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl en una forma farmacéutica; la forma farmacéutica es un comprimido o una cápsula; la administración es oral; la administración de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl se combina con una segunda administración de un inhibidor de cdk4/6 y/o un inhibidor de m-TOR; y la segunda administración es un método de administración adecuado para el inhibidor de cdk4/6 y/o el inhibidor de m-TOR.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama ER+ en un sujeto, en donde: el cáncer de mama ER+ es resistente a una o más terapias endocrinológicas o el sujeto ha progresado después de un tratamiento previo con una o más terapias endocrinológicas; el tratamiento comprende una primera administración de 400 mg diariamente de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl en una forma farmacéutica; la forma farmacéutica es un comprimido o una cápsula; la administración es oral; y la primera administración se combina con una segunda administración de palbociclib, ribociclib, abemaciclib y/o everolimus.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama ER+ en un sujeto, en donde: El cáncer de mama ER+ es resistente a uno o más inhibidores de cdk4/6 y/o inhibidores de m-TOR; el tratamiento comprende una administración diaria de 400 mg de la Forma 1 cristalina de RAD1901-2HCl en una forma farmacéutica; la forma farmacéutica es un comprimido o una cápsula; y la administración es oral.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de mama que comprende una administración a un sujeto que lo necesita de una forma cristalina de RAD1901-2HCl (por ejemplo, la Forma 1 como se divulga en el presente documento). En algunas realizaciones, el cáncer de mama es ER+.

En el presente documento se divulga un método para tratar el cáncer de ovario que comprende una administración a un sujeto que lo necesita de RAD1901-2HCl (Forma 1). En algunas realizaciones, el cáncer de ovario es ER+.

En el presente documento se proporciona un método para tratar el cáncer de mama ER+ que comprende una administración de una forma farmacéutica que comprende una o más formas cristalinas de RAD1901-2HCl como se divulga en el presente documento.

En el presente documento se proporciona la fabricación de un medicamento útil para tratar a un sujeto que lo necesita con RAD1901-2HCl, en donde el medicamento comprende una o más formas cristalinas y/o amorfas de RAD1901-2HCl como se divulga en el presente documento.

IV. Preparación de las formas polimórficas de RAD1901-2HCl

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar las Formas 1, 2 y 3 de RAD1901-2HCl divulgadas en el presente documento.

RAD1901-2HCl se puede preparar tratando una solución de RAD1901 en un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOH, EtOAc y mezclas de los mismos) con al menos 2 equiv. de HCl (por ejemplo, en EtOH). Una solución de RAD1901-2HCl se puede concentrar adicionalmente, tratar con un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOAc) y filtrar para proporcionar RAD1901 en forma de su sal bis-HCl, adecuada para su posterior procesamiento de acuerdo con los métodos de conversión de forma proporcionados en esta divulgación.

La Forma 1 se puede preparar tratando RAD1901-2HCl con un disolvente orgánico sustancialmente sin metanol (por ejemplo, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 % o menos del 0,5 % del

disolvente orgánico es metanol) con un contenido de agua relativamente bajo (por ejemplo, menos del 5 % v/v). La Forma 1 se puede preparar tratando RAD1901-2HCl con un disolvente orgánico (por ejemplo, EtOH, etc.) con un contenido de agua relativamente bajo (por ejemplo, menos del 5 % v/v) y a continuación con otro disolvente orgánico en el que RAD1901-2HCl tenga una solubilidad inferior (por ejemplo, ésteres tales como EtOAc, etc.). Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, un disolvente orgánico puede ser un único disolvente orgánico o una mezcla de múltiples disolventes orgánicos.

5 Determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan métodos para preparar la Forma 1 de RAD1901-2HCl que comprende precipitación en una solución que comprende RAD1901-2HCl y un disolvente, o suspender RAD1901-2HCl en un disolvente, en donde el disolvente comprende un disolvente orgánico sustancialmente sin metanol, y el contenido de agua es igual o inferior al 5 % v/v. El disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en n-heptano, acetato de propilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, MIBK, MEK, 1-propanol, etanol, TBME, 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, nitrometano y mezclas de los mismos.

10 15 La forma 2, la Forma 3 o combinaciones de las mismas se pueden preparar tratando RAD1901-2HCl con un disolvente orgánico que contiene agua y/o metanol. La forma 2, la Forma 3 o combinaciones de las mismas se pueden preparar tratando RAD1901-2HCl con un disolvente orgánico que contiene agua y/o metanol, y a continuación con otro disolvente orgánico en el que RAD1901-2HCl tiene una solubilidad inferior (por ejemplo, ésteres tales como EtOAc, etc.). La forma 3 se puede preparar preferentemente usando disolventes que tengan un contenido de agua del 5 % o superior. En determinadas realizaciones, la Forma 2 se puede preparar usando MeOH con un contenido de agua de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 2 %.

20 25 Los métodos para preparar la Forma 1 de RAD1901-2HCl pueden comprender calentar una composición que comprende la Forma 2, la Forma 3 o combinaciones de las mismas a una temperatura superior a 175 °C durante un período de tiempo suficiente para la conversión a una HR de aproximadamente el 90 % o menos, aproximadamente el 85 % o menos, aproximadamente el 80 % o menos, aproximadamente el 75 % o menos, aproximadamente el 70 % o menos, aproximadamente el 65 % o menos, aproximadamente el 60 % o menos, aproximadamente el 55 % o menos, aproximadamente el 50 % o menos, aproximadamente el 45 % o menos, o aproximadamente el 40 % o menos.

30 35 Los métodos para preparar la Forma 2 de RAD1901-2HCl pueden comprender exponer una composición que comprende la Forma 3 del mismo a una HR de aproximadamente el 0 % durante un período de tiempo suficiente para la conversión (por ejemplo, 6 h al 0 % de HR).

40 45 Los métodos para preparar la Forma 3 de RAD1901-2HCl pueden comprender exponer una composición que comprende la Forma 2, la Forma 3 o combinaciones de las mismas a una HR de aproximadamente el 40 % o superior durante un período de tiempo suficiente para la conversión (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas al 40 % de HR).

Ejemplos

45 Instrumento y metodología

A. Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

50 55 Se usaron dos instrumentos difractómetros de rayos X para recopilar patrones de difracción de rayos X como se describe a continuación.

A1. Bruker AXS C2 GADDS

60 65 Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recopilaron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), platina XYZ automatizada, videomicroscopio láser para el posicionamiento automático de muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un único espejo multicapa de Göbel acoplado a un colimador estenopeico de 0,3 mm. Se realizó una verificación de rendimiento semanal usando un corindón estándar certificado NIST 1976 (placa plana).

La divergencia del haz, es decir, el tamaño eficaz del haz de rayos X sobre la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia de muestra-detector de 20 cm, lo que dio un rango de 2θ eficaz de 3,2°-29,7°. Típicamente, la muestra se expuso al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recopilación de datos fue GADDS para XP/2000 4.1.43 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus EVA v15.0.0.0.

A1-1) Condiciones ambientales

5 Las muestras analizadas en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana usando polvo tal como se recibió sin triturar. Se presionó ligeramente una muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

A1-2) Condiciones no ambientales

10 Las muestras analizadas en condiciones no ambientales se montaron sobre una oblea de silicio con compuesto conductor del calor. A continuación, la muestra se calentó desde la temperatura ambiente a la temperatura adecuada a razón de 20 °C/min y posteriormente se mantuvo de manera isotérmica durante 1 minuto antes de iniciarse la recopilación de datos. Se observó que la muestra se fundía durante el experimento y se recristalizaba al continuar el calentamiento por encima de esta temperatura.

15 A2. Bruker AXS D8 Advance

Se recopilaron patrones de difracción de rayos X en polvo en un difractómetro Bruker D8 usando radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), un goniómetro de θ -2 θ y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. Se evaluó el rendimiento del instrumento usando un patrón de corindón certificado (NIST 1976). El software usado para la recopilación de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac Plus EVA v15.0.0.0.

A2-1) Condiciones ambientales

25 Las muestras se analizan en condiciones ambientales en forma de especímenes de placa plana usando el polvo tal cual se recibió. La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad y se cortó en una oblea de silicio pulida y sin fondo (510). La muestra se giró en su propio plano durante el análisis. Los datos se recogieron en un intervalo angular de 2 a 42° 2 θ , con un tamaño de etapa de 0,05° 2 θ y un tiempo de recopilación de 0,5 s/etapa.

A2-2) Condiciones no ambientales

30 Las muestras analizadas en condiciones no ambientales se prepararon empaquetándolas suavemente en una cavidad, se cortaron en una oblea de silicio para obtener una superficie plana y se montaron en una platina de humedad con un controlador Ansyco y un sensor de humedad posicionado directamente al lado del portamuestras. Los datos se recopilaron a 298,15 K con una temperatura del agua de 35,0 °C, en un intervalo angular de 3 a 31° 2 θ , con un tamaño de etapa de 0,025° 2 θ , un tiempo de recopilación de 2,0 s/etapa y el tiempo de recopilación en cada % de HR fue de 41 min y 28 s.

35 40 Se recopilaron patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) a valores de humedad variables del 0 al 95 % de HR, en función del comportamiento de la humedad de cada compuesto observado durante los experimentos de GVS (descritos en el presente documento). Para cada experimento de difracción de rayos X en polvo de humedad variable (VH-XRPD) realizado, los valores del % de HR seleccionados se proporcionan junto con el resultado experimental relevante. En las Tablas 10-12 se proporcionan tablas completas que detallan el valor del % de HR en cada punto de recopilación y el tiempo de retraso asociado en cada valor.

45 A menos que se indique lo contrario, los valores de 2 θ enumerados en esta divulgación son +/-0,2 grados 2 θ .

B. Resonancia magnética nuclear (RMN): ^1H RMN y ^{13}C RMN

50 55 Se recopilaron espectros de RMN en un instrumento Bruker a 400 MHz equipado con un muestreador automático y controlado mediante una consola DRX400. Se adquirieron experimentos automatizados usando ICON-NMR v4.0.7 que funcionaba con Topspin v1.3 usando los experimentos cargados por Bruker convencionales. Para la espectroscopía no rutinaria, los datos se adquirieron mediante el uso de Topspin únicamente. Las muestras se prepararon en DMSO-*d*6. El análisis fuera de línea se realizó usando el procesador ACD Spectrus 2014.

C. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

60 65 Los datos de DSC se recopilaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración de capacidad térmica se realizó con zafiro y la calibración de energía y temperatura se realizó con indio certificado. Cada muestra (por ejemplo, 1 mg, 2 mg), en una bandeja de aluminio con orificios, se calentó a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno seco a razón de 50 ml/min. La DSC de temperatura modulada se realizó usando una velocidad de calentamiento subyacente de 1 o 2 °C/min y parámetros de modulación de temperatura de $\pm 0,318$ o $0,636$ °C (amplitud), respectivamente, cada 60 segundos (período).

65 El software de control del instrumento fue Advantage for Q Series v2.8.0.394 y Thermal Advantage v5.5.3 y los datos

se analizaron usando Universal Analysis v4.5A.

A menos que se indique lo contrario, las temperaturas de DSC enumeradas son +/-3 °C.

5 **D. Análisis termogravimétrico (TGA)**

Los datos de TGA se recopilaron en un aparato TA Instruments Q500 TGA, equipado con un muestreador automático de 16 posiciones. La temperatura del instrumento se calibró usando alumel y níquel certificados. Cada muestra (por ejemplo, 5 mg) se cargó en una bandeja de DSC de aluminio tarada previamente y se calentó a 10 °C/min desde 10 temperatura ambiente hasta 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno a razón de 60 ml/min.

El software de control del instrumento fue Advantage for Q Series v2.5.0.256 y Thermal Advantage v5.5.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.5A.

15 **E. Microscopía de luz polarizada (PLM)**

Las muestras se estudiaron en un microscopio de luz polarizada Nikon SMZ1500 con una cámara de video digital conectada a una unidad de control de cámara DS DS-L2 para la captura de imágenes. Se colocó una pequeña cantidad de cada muestra sobre un portaobjetos de vidrio, se montó en aceite de inmersión, separándose las partículas 20 individuales lo mejor posible. La muestra se observó con un aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplada a un filtro de color falso λ .

F. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

25 Los datos se recopilaron en un microscopio electrónico de barrido Phenom Pro. Se montó una pequeña cantidad de muestra sobre un trozo de aluminio usando cinta adhesiva conductora de doble cara. Se aplicó una fina capa de oro usando un dispositivo de recubrimiento por pulverización catódica (20 mA, 120 s).

G. Determinación del agua mediante valoración Karl Fischer (KF)

30 El contenido de agua de cada muestra se midió en un procesador de muestras de estufa Metrohm 874 a 200 °C con un coulómetro 851 Titrano usando reactivo de estufa Hydranal Coulomat AG y purga de nitrógeno. Las muestras sólidas pesadas se introdujeron en un vial de muestras sellado. Se usaron aproximadamente 10 mg de muestra por 35 valoración y se realizaron determinaciones por duplicado. Recopilación y análisis de datos usando Tiamo v2.2.

H. Determinación de la pureza química mediante HPLC

40 El análisis de pureza se realizó en un sistema Agilent serie HP1100 equipado con un detector de matriz de diodos (255 nM con ancho de banda de 90 nM) y usando el software ChemStation vB.04.03. Las muestras se prepararon como 0,4-0,6 mg/ml en una solución 1:1 de acetonitrilo:agua. El análisis por HPLC se realizó en una columna de fase inversa Supelco Ascentic Express C18 (100 x 4,6 mm, 2,7 μ m) con el gradiente de elución que se muestra en la Tabla 1 a un caudal de 2 ml/min. La temperatura de la columna fue de 25 °C; y cada inyección de muestra fue de 2 o 3 μ l.

Tabla 1: Elución en gradiente de HPLC

Tiempo (min)	% de fase A (TFA al 0,1 % en agua)	% de fase B (TFA al 0,085 % en acetonitrilo)
0	95	5
6	5	95
6,2	95	5
8	95	5

45 **I. Sorción de vapor gravimétrica (GVS)**

Se obtuvieron isotermas de sorción usando un analizador de sorción de humedad SMS DVS Intrinsic, controlado mediante el software DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (o v 1.0.1.3). La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C 50 mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió mediante una sonda calibrada Rotronic (intervalo dinámico del 1,0-100 % de HR), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de la masa) de la muestra en función del % de HR se controló de manera constante mediante el microequilibrio (precisión \pm 0,005 mg).

55 Se colocó una muestra (por ejemplo, 20 mg) en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y se descargó al 40 % de HR y a 25 °C (condiciones ambientales típicas). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se describe a continuación (2 barridos que dan 1 ciclo completo). Las isotermas estándar se realizaron a 25 °C a intervalos al 10 % de HR en un rango del 0-90 % de HR. El análisis de datos se realizó usando Microsoft Excel usando DVS Analysis Suite v6.2 (o 6.1 o 6.0).

En un ciclo de 2 barridos, el primer barrido se realizó con adsorción del 40-90 % de HR, seguida de un segundo barrido con desorción del 90-0 % de HR y adsorción del 0-40 % de HR, con intervalos del 10 % de HR, a 25 °C con estabilidad dm/dt del 0,002 % °C/min. El tiempo de sorción fue de 6 h de tiempo de espera.

- 5 La muestra se recuperó tras completar la isoterma y se volvió a analizar mediante XRPD. También se realizaron métodos personalizados de sorción de humedad a 25 °C a intervalos fijos del % de HR en un intervalo del 0-95 % de HR, con el fin de comprender completamente el comportamiento de sorción/desorción del compuesto en condiciones elevadas. El método personalizado realizado para cada experimento de GVS se proporciona en las Tablas 2-4 a continuación.
- 10

Tabla 2: Método GVS personalizado a alto % de HR (AltaHR, Etapas 1 y 2) y método GVS de ciclo único a alto % de HR (AltaHR_Desorc_3, Etapas 1, 2, 3 y 4)

Parámetro	Etapas			
	1	2	3	4
Adsorción/Desorción	40-80	90, 95	90-0	0-40
Intervalos (% de HR)	10	-	10	10
Tiempo de sorción	6 h de tiempo de espera	Mantenimiento en cada HR durante 800 min	6 h de tiempo de espera	6 h de tiempo de espera
Estabilidad dm/dt (% de °C/min)	0,002	-	0,002	0,002

15 **Tabla 3: Método GVS de doble ciclo personalizado (AltaHR_DobleCiclo_2)**

Parámetro	Etapas	1	2	3	4	5	6
Adsorción/Desorción	40-80	90	95	90-0	0	0-40	
Intervalos (% de HR)	10	-	-	10	-	10	
Tiempo de sorción	6 h de tiempo de espera	Mantenimiento en cada HR durante 800 min	Mantenimiento durante 1.600 min	6 h de tiempo de espera	Mantenimiento durante 800 min	6 h de tiempo de espera	
Estabilidad dm/dt (% de °C/min)	0,002	-	-	0,002	-	0,002	

Tabla 4: Método GVS de doble ciclo personalizado (P2803-J06994_3)

Parámetro	Etapas	1	2	3	4	5
Adsorción/Desorción	40-80	90-95	90-0	0	0-40	
Intervalos (% de HR)	10	-	10	-	10	
Tiempo de sorción	6 h de tiempo de espera	Mantenimiento en cada HR durante 800 min	6 h de tiempo de espera	Mantenimiento durante 800 min	6 h de tiempo de espera	
Estabilidad dm/dt (% de °C/min)	0,002	-	0,002	-	0,002	

J. Cromatografía iónica (IC)

- 20 Los datos se recopilaron en un Metrohm 930 Compact IC Flex con un muestreador automático 858 Professional y un monitor de unidad de dosificación 800 Dosino, usando el software IC MagicNet v3.1. Se prepararon muestras pesadas con precisión como soluciones madre en una solución de disolución adecuada y se diluyeron adecuadamente antes de su análisis. La cuantificación se consiguió mediante comparación con soluciones de patrón de concentración conocida del ion que se estaba analizando. El método IC para cromatografía aniónica se realizó en una columna Metrosep A Supp 5-150 IC (4,0 x 150 mm) a temperatura ambiente y un caudal de 0,7 ml/min con inyecciones de diversos μ l. El eluyente usado fue carbonato de sodio 3,2 mM, hidrogenocarbonato de sodio 1,0 mM en una solución acuosa al 5 % de acetona. Para la detección se usó un detector de conductividad.
- 25

Ejemplo 1. Preparación y caracterización de las Formas 1, 2 y 3 cristalinas de RAD1901-2HCl

Se añadió RAD1901 en EtOH a EtOAc y la mezcla resultante se calentó hasta su disolución. La solución se enfrió hasta aproximadamente 20 °C y se trató con 2,1 equiv. de HCl en EtOH. La solución se concentró y la mezcla resultante se trató con EtOAc a aproximadamente 20 °C y se filtró para producir RAD1901 en forma de su sal bis-HCl, adecuada para su posterior procesamiento de acuerdo con los métodos de conversión de forma proporcionados en esta divulgación.

Se prepararon dos muestras de RAD1901-2HCl, Muestras 1 y 2. La Muestra 1 se preparó disolviendo RAD1901-2HCl en una mezcla de agua y etanol (1,5:19). El contenido de agua se redujo a <0,5 % mediante destilación azeotrópica y la solución concentrada se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 2 horas y, a continuación, el sólido se recogió mediante filtración. La Muestra 2 se preparó disolviendo RAD1901-2HCl en metanol. Se añadió acetato de etilo a la solución y la mezcla resultante se agitó durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración.

Las Muestras 1 y 2 se caracterizaron mediante XRPD en diversas condiciones. Se recopilaron patrones XRPD para las muestras en condiciones ambientales a medida que se proporcionaron las muestras; a temperatura variable (VT-XRPD); a humedad variable (VH-XRPD); después de que las muestras se expusieran a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana y 25 °C/97 % de HR durante 1 semana, respectivamente; y después de una medición de GVS en donde las muestras se expusieron al 0-90 % de HR. Las Muestras 1 y 2 también se caracterizaron mediante ¹H RMN, TGA, DSC, KF, IC, GVS (expuestas al 0-90 % de HR), PLM, SEM y HPLC (Tabla 5).

Las caracterizaciones de la Muestra 1 (principalmente la Forma 1) y la Muestra 2 (mezcla de la Forma 2 y la Forma 3) muestran que la Forma 1 era estable, tenía menor higroscopidad y mejores propiedades térmicas que la Forma 2. Además, la Forma 1 podría convertirse en la Forma 3 de hidrato a HR alta (>90 %) (por ejemplo, durante 7 días); la Forma 3 de RAD1901-2HCl también podría prepararse exponiendo la Forma 2 a >40 % de HR durante 7 días; la Muestra 2 (mezcla de la Forma 2 y la Forma 3) podría convertirse en la Forma 1 cuando se calienta por encima de 175 °C a <90 % de HR; y la Forma 2 también puede prepararse exponiendo la Forma 3 a <40 % de HR durante 8 h. Por lo tanto, limitar el nivel de agua/humedad en la preparación de RAD1901-2HCl puede ser beneficioso para preparar la Forma 1 de RAD1901-2HCl. En determinadas realizaciones, el porcentaje de agua presente en el método de preparación fue inferior al 5 % v/v y el contenido de agua se determinó, por ejemplo, mediante valoración de Karl Fischer (KF).

Tabla 5. Caracterización de las Muestras 1 y 2 de RAD1901-2HCl

Método de caracterización	Muestra/Método	Muestra 1	Muestra 2
HPLC (% de pureza, AUC)	N/A	99,2 % de AUC (figura 1A)	99,2 % de AUC (figura 2A)
¹ H RMN	N/A	Consistente con la estructura (figura 1B)	Consistente con la estructura (figura 2B)
XRPD	Condición ambiental	Cristalina, Forma 1 (figura 3A)	Cristalina, mezcla de la Forma 2 y 3 (figura 4A)
XRPD	Almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana	Forma 1 (figura 3B)	Forma 3 (figura 4B)
XRPD	Almacenamiento a 25 °C/97 % de HR durante 1 semana	Forma 3 (figuras 3B y 4C)	Forma 3 (figuras 4B y 4C)
VT-XRPD	N/A	N/A	Forma 2 anhidra obtenida al calentar a 100 °C. La muestra fundida a -160 °C y recristalizada como la Forma 1 por encima de 175 °C (figura 4D).
VH-XRPD	N/A	Forma 1 convertida en la Forma 3 durante 24 horas a -95 % de HR (figura 3C)	Conversión en la Forma 3 a >90 % de HR (figura 4E). Forma 2 al 0 % de HR (figura 4F)
XRPD después de la GVS	GVS (absorción al 0-90 % de HR)	Forma 1 (figura 3D)	Mezcla de la Forma 2 y 3 (figura 4G)
XRPD después de la GVS	GVS (método AltaHR, método AltaHR_Desorc_3, Tabla 2)	Figura 3E	N/A

(continuación)

Método de caracterización	Muestra/Método	Muestra 1	Muestra 2
XRPD después de la GVS	GVS (1 ciclo de AltaHR_Desorc_3 y 2 ciclos de AltaHR_Doble_Ciclo, Tablas 3 y 4)	Figura 3F	N/A
XRPD	0 % de HR	Figura 3G (Forma 1), Figura 3H	Figura 4H (Forma 2), Figura 3H
XRPD	92 % de HR	-	Figura 4I (Forma 3), Figura 3H
GVS	Absorción al 0-90 % de HR	1,8 % en peso (reversible) (figuras 5A y 5B)	6,7 % en peso del 0-40 % de HR; 2,0 % en peso del 40-90 % de HR (figuras 6A y 6B)
GVS	método AltaHR, Tabla 2	Figuras 5C y 5D	N/A
GVS	método AltaHR_Desorc_3, Tabla 2	Figuras 5E y 5F	N/A
GVS	método AltaHR_Dobleciclo_2, Tablas 3 y 4	Figuras 5G y 5H	N/A
TGA	N/A	0,4 % de pérdida de peso entre la temperatura ambiente y 100 °C (figura 7, superior)	6,1 % de pérdida de peso entre la temperatura ambiente y 200 °C (figura 8, superior)
DSC	N/A	Endoterapia a 218 °C (inicio) 87 J/g (fusión), exoterapia a 187 °C (recrist.), endoterapia a 207 °C (inicio) 33 J/g (fusión como la Forma 1) (figura 8, inferior)	Endoterapia a 157 °C (inicio) 87 J/g (fusión), exoterapia a 187 °C (recrist.), endoterapia a 207 °C (inicio) 33 J/g (fusión como la Forma 1) (figura 8, inferior)
KF	N/A	agua al 0,7 % (conducida a 200 °C)	agua al 3,9 % (conducida a 200 °C)
IC	N/A	2,0 equiv. (ajustado para la pérdida de masa por)	1,9 equiv. (ajustado para la pérdida de masa por)
PLM	N/A	Placas cristalinas (figura 9A)	Placas cristalinas (figura 10)
SEM	N/A	Placas apiladas (figuras 11A-11C)	Placas apiladas con grietas (evidencia de desolvatación) (figuras 12A-12C)

El análisis por RP-HPLC de las Muestras 1 y 2 mostró un AUC del 99,2 % recopilado a 255 nm (figura 1A para la Muestra 1 y figura 2A para la Muestra 2). La ¹H RMN de las Muestras 1 y 2 recopiladas en d₆-DMSO son consistentes con la estructura de RAD1901-2HCl (figura 1B para la Muestra 1 y figura 2B para la Muestra 2).

La Muestra 1 era principalmente la Forma 1 de RAD1901-2HCl que tenía el Patrón XRPD 1, figuras 3G al 0 % de HR, con picos resumidos en la Tabla 7. La Muestra 1 mostró un patrón XRPD ligeramente diferente a la HR ambiental (figura 3A, Tabla 6). La Muestra 2 era una mezcla de las Formas 2 y 3 de RAD1901-2HCl. La Forma 2 mostró el patrón XRPD 2 (figura 4H, Muestra 2 al 0 % de HR, picos resumidos en la Tabla 8) y la Forma 3 mostró el patrón XRPD 3 (figura 4I, Muestra 2 al 92 % de HR, picos resumidos en la Tabla 9).

Tabla 6: Picos de XRPD de la Muestra 1 a HR ambiental (Patrón 1)

Anotación	Ángulo en grados, (2θ)	Intensidad (%)
7,1°	7,1	93,1
7,8°	7,8	6,9

ES 2 981 967 T3

(continuación)

Anotación	Ángulo en grados, (2 θ)	Intensidad (%)
8,1°	8,1	4,1
8,6°	8,6	7,2
9,1°	9,1	5,6
11,0°	11,0	20,8
11,1°	11,1	9,2
11,4°	11,4	9,1
12,0°	12,0	30,3
12,1°	12,1	16,5
12,7°	12,7	5,9
13,8°	13,8	39,6
14,2°	14,2	100,0
14,8°	14,8	4,3
15,6°	15,6	3,7
16,1°	16,1	24,3
17,3°	17,3	5,2
17,8°	17,8	12,7
18,4°	18,4	58,5
18,9°	18,9	29,9
19,7°	19,7	16,5
20,2°	20,2	12,9
21,1°	21,1	10,3
22,1°	22,1	13,3
23,0°	23,0	21,9
23,2°	23,2	13,7
23,6°	23,6	16,1
24,0°	24,0	18,0
24,6°	24,6	10,4
25,1°	25,1	43,9
25,7°	25,7	6,7
26,5°	26,5	23,3
27,1°	27,1	30,4
27,3°	27,3	12,8
27,8°	27,8	10,4
28,4°	28,4	14,6
28,7°	28,7	9,6
29,1°	29,1	14,9

(continuación)

Anotación	Ángulo en grados, (2θ)	Intensidad (%)
29,9°	29,9	24,6
30,3°	30,3	15,3
30,5°	30,5	10,3

Tabla 7: Picos de XRPD de la Muestra 1 al 0 % de HR (Patrón 1)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
7,1°	7,1	100,0
7,7°	7,7	7,9
8,6°	8,6	12,0
9,1°	9,1	10,0
11,0°	11,0	40,9
11,2°	11,2	17,9
11,4°	11,4	18,0
12,0°	12,0	62,0
12,7°	12,7	6,7
13,8°	13,8	67,5
14,3°	14,3	86,4
14,8°	14,8	4,1
15,5°	15,5	4,8
16,2°	16,2	36,3
16,8°	16,8	7,8
17,3°	17,3	7,9
17,8°	17,8	20,1
18,3°	18,3	83,5
18,9°	18,9	47,3
19,7°	19,7	20,5
20,2°	20,2	19,8
20,9°	20,9	7,6
21,2°	21,2	13,6
22,0°	22,0	24,7
23,1°	23,1	30,7
23,6°	23,6	25,3
24,0°	24,0	27,5
24,5°	24,6	15,3
25,1°	25,1	58,4
25,8°	25,8	9,8
26,5°	26,5	31,1

(continuación)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
27,2°	27,2	43,4
27,5°	27,5	12,3
27,8°	27,8	12,7
28,5°	28,5	17,6
28,7°	28,7	11,6
29,1°	29,1	21,1
30,0°	30,0	25,8
30,3°	30,3	23,8
30,5°	30,5	16,1

Tabla 8: Picos de XRPD de la Muestra 2 al 0 % de HR (Patrón 2)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
6,3°	6,3	100,0
8,2°	8,3	6,0
9,8°	9,8	19,1
11,5°	11,5	11,5
12,1°	12,1	6,1
12,5°	12,5	32,9
13,4°	13,4	21,7
13,8°	13,8	3,8
14,6°	14,6	2,1
15,4°	15,4	23,5
15,8°	15,8	14,2
17,4°	17,4	13,9
17,8°	17,8	8,0
18,3°	18,3	23,3
18,8°	18,8	13,3
19,9°	19,9	16,1
20,3°	20,3	7,4
21,1°	21,1	13,2
21,5°	21,5	6,3
21,9°	21,9	15,8
22,5°	22,5	14,6
23,0°	23,0	15,1
23,9°	23,9	7,0
24,7°	24,7	10,9
25,0°	25,0	18,2

(continuación)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
25,5°	25,5	6,7
26,2°	26,2	9,9
27,0°	27,0	6,2
28,0°	28,0	18,3
29,3°	29,3	4,8
29,9°	29,9	20,4
30,3°	30,3	6,4

Tabla 9: Pico de XRPD de la Muestra 2 al 92 % de HR (Patrón 3)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
5,8°	5,8	100
8,1°	8,1	10
9,5°	9,5	35,2
11,5°	11,5	33,6
12,4°	12,4	29,5
12,6°	12,7	22
13,1°	13,1	34,5
13,6°	13,6	13,1
15,1°	15,1	34,8
16,1°	16,1	16,4
16,9°	16,9	6,7
17,4°	17,4	19
18,0°	18,0	17,5
18,4°	18,4	9,7
18,9°	18,9	19,1
19,9°	19,9	11,4
21,3°	21,3	50,1
21,7°	21,7	27,5
22,4°	22,4	19,3
22,8°	22,8	29,9
23,3°	23,3	40
24,2°	24,2	22,2
24,8°	24,8	41,8
25,4°	25,4	18
26,2°	26,2	19,5
27,4°	27,4	26,9
27,6°	27,6	23,3

(continuación)

Anotación	Ángulo en grados (2θ)	Intensidad (%)
28,9°	28,9	11,1
29,3°	29,3	10,2
30,5°	30,5	14,3

La Forma 1 fue estable después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana y después de la exposición al 0-90 % de HR en GVS, como se confirma mediante el patrón XRPD sin cambios (Patrón 1) de la muestra de la Forma 1 antes y después de la GVS. Sin embargo, la Forma 1 se convirtió en la Forma 3 después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR durante 1 semana.

La Forma 1 era relativamente no higroscópica entre el 0 y el 90 % de HR como se muestra en los datos de GVS (figuras 5A-5B). No se observaron cambios en el patrón XRPD antes y después del análisis GVS (figura 3D).

La Forma 1 fue estable al almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 7 días (a partir del análisis XRPD), pero el almacenamiento a 25 °C/97 % de HR durante 7 días dio como resultado la conversión hacia un estado hidratado de la Forma 3 (véase la figura 3B).

En la figura 4C se proporciona una superposición de los nuevos patrones obtenidos tras el almacenamiento de la Muestra 1 y la Muestra 2 en condiciones elevadas, que son sustancialmente consistentes con la Forma 3. Es importante destacar que esto indica que tras una exposición prolongada a una HR alta, la Muestra 1 (Forma 1) se convirtió en la Forma 3 de hidrato.

Para explorar más a fondo el comportamiento de la humedad de la Muestra 1 (Forma 1) tras la exposición a una HR alta (>90 %), se diseñaron y se realizaron experimentos de GVS personalizados. Inicialmente, la muestra se trató manteniéndola al 90 y a continuación al 95 % de HR durante ~12 horas para ver si se podía observar la formación de hidrato (método AltaHR de las Etapas 1 y 2 de la Tabla 2, figuras 5C-5D).

Las figuras 5C-5D (método AltaHR de las Etapas 1 y 2 de la Tabla 2) muestran que la Muestra 1 (Forma 1) tomó el 5-6 % en peso cuando se mantuvo al 95 % de HR durante ~12 horas, lo que indica formación de hidrato. El análisis XRPD de la muestra después del experimento de GVS (AltaHR, color rojo en la figura 3E) mostró cambios significativos en comparación con la Forma 1 (color en la figura 3E), con similitudes tanto con la Forma 3 en estado hidratado como con la Forma 1 anhidra. La figura 3E sugirió una mezcla de estados o una conversión incompleta de la Muestra 1 a la forma de hidrato.

Para ensayar la estabilidad del estado hidratado, se diseñó el método GVS AltaHR_Desorc_3 con una etapa de desorción y una adsorción posterior (véase la Tabla 2 con las etapas 1-4, figuras 5E-5F).

Los datos de GVS en las figuras 5E-5F muestran que el estado hidratado (al 95 % de HR) fue estable a la desorción hasta casi el 0 % de HR, y tras la adsorción del 0 al 40 % de HR, la muestra no volvió a convertirse en la Forma 1 anhidra, pero en cambio se convierte irreversiblemente en un nuevo estado (lo que indica una mezcla de hidrato y anhidra). Además, se observó que la forma de la etapa de adsorción del 0 al 40 % era muy similar a la de la Forma 2 (véase la figura 6A). El análisis XRPD de la muestra después del experimento de GVS ("AltaHR_Desorc_3") confirmó que estaba presente una mezcla de la Forma 1 y la Forma 3 (véase la figura 3E), como lo muestran los picos estrellados (que indican picos presentes en el patrón XRPD de la forma anhidra o hidratada). Los patrones XRPD obtenidos para la Muestra 1 después de la GVS de AltaHR_Desorc_3 se muestran en color verde.

Finalmente, para garantizar la conversión completa en las formas anhidra e hidratada, se diseñó un experimento de GVS para aumentar tanto la duración de la etapa de desorción al 0 % de HR como la etapa de adsorción al 95 % de HR, respectivamente (Tabla 3). Basándose en la estabilización de peso observada en los gráficos de cinéticas para la Muestra 1 en los métodos AltaHR y AltaHR_Desorc_3 analizados anteriormente (figuras 5D y 5F), se eligió un tiempo de mantenimiento de 800 min al 0 % de HR y 1600 minutos al 95 % de HR. También se registró un ciclo doble para este experimento para observar si la muestra volvería a la Forma 1 o formaría una especie mixta anhidra/hidratada (véase la Tabla 3, figuras 5G-5H).

Los datos de GVS (figuras 5G-5H) muestran que, después de la desorción completa al 0 % de HR y la posterior readsorción, la muestra continuó absorbiendo agua y formó una especie mixta anhidra/hidratada. Esta especie se convirtió en hidrato al 90-95 % de HR (Forma 3), que permaneció estable durante la desorción hasta el 40 %, por debajo de la cual la muestra se desorbió bruscamente. La adsorción posterior del 0 al 40 % de HR siguió esta transición gradual, que se puede observar claramente en el gráfico de isotermas de GVS de la Muestra 2 (véase la figura 6A). Estos datos de GVS proporcionan evidencia clara de que el material de la Muestra 1/Forma 1 se convirtió irreversiblemente en un hidrato (Forma 3) bajo exposición a una HR alta (>90 %), y tras la desorción cambia a un equilibrio entre el estado anhidro (Forma 2) y el estado hidratado (Forma 3). El análisis XRPD de la muestra después

del experimento de GVS ("AltaHR_DobleCiclo_2") confirmó la formación del hidrato (Forma 3), véase la figura 3F.

Para caracterizar completamente el comportamiento polimórfico de las Muestras 1 y 2 a humedad variable, y para recopilar patrones XRPD de referencia para el material anhidro "puro" de la Forma 1 y Forma 2, y el material hidratado "puro" de la Forma 3, se realizaron experimentos de XRPD a humedad variable (VH, por sus siglas en inglés) en las Muestras 1 y 2. Inicialmente, los experimentos de VH-XRPD se realizaron usando la Muestra 1 y se recopilaron difractogramas XRPD en valores de humedad seleccionados, en línea con los recopilados durante los experimentos de GVS (véanse las figuras 5E-5F). Los difractogramas de XRPD se recopilaron inicialmente a una HR ambiental, a continuación se recopilaron durante 24 horas a ~95 % de HR y finalmente se recopilaron durante las etapas de desorción al 0 % de HR y durante 10 horas al 0 % de HR (véase la figura 3C). Se proporcionan detalles completos del método en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10: Condiciones experimentales para la recopilación del experimento de VH en la Muestra 1 (muestra: J06994_D8_VH, método: P2803-06NOV15)

Humedad deseada	Humedad registrada	Tiempo de retardo (mantenimiento) medido (h)	Tiempo de barrido (h)
Ambiente	53,7	0	0,69*
94	96,1	2	0,69
94	95,3	2	0,69
94	94,9	2	0,69
94	94,7	2	0,69
94	94,5	2	0,69
94	94,5	2	0,69
94	94,4	2	0,69
94	94,3	2	0,69
94	94,3	2	0,69
94	94,2	2	0,69
80	82,4	1	0,69
70	72,8	1	0,69
60	63,6	1	0,69
50	51,7	1	0,69
40	40,3	1	0,69
30	29,3	1	0,69
20	17,3	1	0,69
10	5,9	1	0,69
0	0	1	0,69
0	0	4	0,69
0	0	4	0,69
10	5,8	2	0,69
20	17,2	2	0,69
30	29,1	2	0,69
40	40,0	2	0,69

*: cada barrido fue de 41 m 28 s (0,69 h)

El experimento de VH-XRPD no pudo mostrar una conversión directa del material de partida de la Muestra 1 (Forma 1) al estado hidratado (Forma 3) durante 24 horas a ~95 % de HR (véase la figura 3C). Sin embargo, hubo cambios sutiles en el patrón del difractograma observado a ~95 % de HR, en comparación con el del material de partida a HR

ambiental y al 0 % de HR (véanse picos estrellados). Estos cambios incluyeron un saliente a 12 grados 2θ y un pico adicional a 19 grados 2θ e indicaron una conversión lenta hacia el estado hidratado (véase después de 25/97' en la figura 3C). Por lo tanto, la Forma 1 puede haberse convertido a la Forma 3 (hidrato) con el tiempo, como lo respaldan los datos de GVS (figuras 5E-5F). Una posible explicación para la cinética más lenta en VH-XRPD es que los experimentos de VH-XRPD se basaron en cambios en la estructura cristalina de una muestra en una capa superficial expuesta a humedad variable, mientras que los experimentos de GVS permitieron que todas las superficies de la muestra estuvieran expuestas a medida que la muestra se suspendió en una cesta de alambre.

5 El análisis térmico de los materiales suministrados mostró que la Muestra 1 era anhidra (por TGA y KF) y no tuvo eventos térmicos antes de la fusión o degradación. En comparación, la Muestra 2 tenía un perfil térmico complejo por DSC (véase la figura 8B) y se encontró que era un hidrato (por TGA y KF). La traza de DSC mostró que la Muestra 2 se desolvató al calentarla desde la temperatura ambiente hasta 150 °C, se fundió a ~157 °C y se recristalizó a ~187 °C (véase la figura 8B). Los datos de TGA mostraron que este evento de desolvatación correspondió a una pérdida del 6,2 % de peso, equivalente a 2 moléculas de agua.

10 15 Por lo tanto, se realizaron experimentos de XRPD a temperatura variable (VT-XRPD) para examinar el comportamiento térmico de la Muestra 2 observada por DSC (véase la figura 8B). El análisis VT-XRPD muestra que la Muestra 2 se convirtió al estado anhidro (Forma 2, color rojo) tras el calentamiento por encima de 100 °C, a continuación se fundió y se recristalizó a ~175 °C (color azul) como material de la Forma 1 (figura 4D).

20 25 Esto indica que la Muestra 2 como una mezcla de las Formas 2 y 3 se puede convertir en la Forma 1 mediante recristalización por encima de 175 °C. Sin embargo, resulta evidente que el material de la Forma 1 se convirtió irreversiblemente en la Forma 3 de hidrato bajo exposición a una HR alta (>90 %).

30 35 También se realizaron experimentos de VH-XRPD usando la Muestra 2 y se recopilaron difractogramas de XRPD a valores de humedad seleccionados del 0 % de HR (Tabla 12) y el 90 % de HR (Tabla 11, para obtener patrones XRPD de referencia para la Forma 2 anhidra "pura" y la Forma 3 hidratada "pura", respectivamente. El gráfico de cinéticas de GVS recopilado para la Muestra 2 (véase la figura 6B) indicó una cinética relativamente rápida para la conversión de la forma anhidra a hidratada, por lo tanto, los patrones XRPD se recopilaron en puntos temporales de hasta 10-14 horas (véanse las figuras 4E-4F).

Tabla 11. Condiciones experimentales para la recopilación del experimento de VH en la Muestra 2 a HR alta (muestra: J06993_D8_VH_90, método: P2803-11NOV15)

Humedad deseada	Humedad registrada	Tiempo de retardo (mantenimiento) medido (h)	Tiempo de barrido (h)
40	41,8	0	0,69
90	93,4	2	0,69
90	92,1	2	0,69
90	91,6	2	0,69
90	91,6	2	0,69

Tabla 12. Condiciones experimentales para la recopilación del experimento VH en la Muestra 2 al 0 % de HR (muestra: J06993_D8_VH_0, método: P2803-12NOV15)

Humedad deseada	Humedad registrada	Tiempo de retardo (mantenimiento) medido (h)	Tiempo de barrido (h)
0	0	2	0,69
0	0	2	0,69
0	0	2	0,69
0	0	2	0,69
0	0	0,69	0,69

40 45 Como se muestra en la figura 4E, se observaron ligeros cambios en el patrón XRPD de la Muestra 2 entre la HR ambiental (42 % de HR) y el 92-93 % de HR (véanse picos estrellados), mostrando la conversión hacia el estado hidratado (como se representa por el patrón XRPD después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR). Sin embargo, la cinética siguió siendo relativamente lenta. Basándose en estas observaciones, el patrón XRPD para la Muestra 2 anhidra (al 0 % de HR) se recopiló después de secar una muestra en una estufa de vacío (TA, 8 horas) (véase la figura 4F). El patrón XRPD recopilado al 0 % de HR fue consistente con una muestra de la Muestra 2 anhidra producida por calentamiento a 100 °C en una platina de VT-XRPD (véase la sección experimental anterior y la figura 4D) y, por lo tanto, proporcionó una referencia para la Forma 2 anhidra.

La Forma 3 de la Muestra 2 se convirtió en la Forma 2 cuando la Muestra 2 se calentó a 100 °C. La muestra 2 comenzó a fundirse aproximadamente a 160 °C y se recristalizó como la Forma 1 por encima de 175 °C. Los datos de caracterización de las Muestras 1 y 2 se resumen en la Tabla 5.

5 Los experimentos de GVS mostraron que la Muestra 2 era higroscópica con una absorción de masa del 6,7 % en peso del 0 % al 40 % de HR, estabilizándose por encima del 40 % de HR (2,0 % en peso del 40-90 % de HR) (véanse las figuras 6A-6B). Por lo tanto, existía un equilibrio entre los estados anhidro e hidratado para la Muestra 2 a una HR cercana a la ambiental (por ejemplo, 40-65 % de HR).

10 El patrón XRPD recopilado para la Muestra 2 varió dependiendo de la HR predominante durante la medición. Para los difractogramas de XRPD antes y después de la GVS, véase la figura 4G, que mostró que existía una mezcla de la Forma 2 y la Forma 3 entre el 0 % y el 90 % de HR (después de la GVS).

15 **Ejemplo 2. Evaluación de la solubilidad de formas polimórficas de RAD1901-2HCl**

La evaluación de la solubilidad se realizó en la Muestra 1 de RAD1901-2HCl (principalmente la Forma 1 mostrada por XRPD) en 24 sistemas de disolventes en viales de HPLC (ID de las muestras: A1 a A24). Se trató RAD1901-2HCl (25 mg) con volúmenes crecientes de disolvente hasta que el material se disolvió completamente o hasta que se había 20 usado un máximo de 60 volúmenes (Tabla 13).

Tabla 13 Evaluación de solubilidad y cribado de polimorfos en la Forma 1 de RAD1901-2HCl

ID de la muestra	Disolvente	10 vol.	20 vol.	40 vol.	60 vol.	Enfriada a 5 °C	Después de la maduración a 50/TA	Evaporación	XRPD	N.º de figura
A1	n-Heptano	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A2	Acetato de propilo	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A3	Acetato de etilo	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A4	Acetato de isopropilo	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A5	MIBK	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A6	2-propanol	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 3*	13C
A7	MEK	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1*	13A
A8	1-propanol	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A9	Acetona	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 3*	13C
A10	Etanol	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13A
A11	Dimetilsulfóxido	S				S	N/A	S	S	-
A12	Agua	+/-	S			S	N/A	Sólido	Forma 3	13C
A13	TBME	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B
A14	1,4-Dioxano	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B
A15	Tolueno	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B
A16	1,2-dimetoxietano	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B
A17	Tetrahidrofurano	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B (THF)
A18	Diclorometano	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B
A19	Acetonitrilo	X	X	X	X	N/A	X	N/A	Forma 1	13B (ACN)
A20	Metanol	+/-	S			Cristal de plaquetas	N/A	N/A	Forma 3	13C

(continuación)

ID de la muestra	Disolvente	10 v ol.	20 v ol.	40 v ol.	60 v ol.	Enfriada a 5 °C	Después de la maduración a 50/TA	Evaporación	XRPD	N.º de figura
A21	Nitrometano	X	X	X	X	N/A	S	Sólidos	Forma 1	13B
A22	agua al 10 %/EtOH	+/-	S			Parte de cristal	N/A	N/A	Forma 3 *	13C
A23	agua al 10 %/IPA	X	X	+/-	S	S	N/A	Sólidos, solución de color verde	Forma 3	13C
A24	agua al 10 %/THF	X	X	+/-	S	S	N/A	Sólidos	Forma	13C

Leyenda: X = suspensión; S = solución; +/- = casi disuelto; * = poco cristalina; N/A = no aplicable

Después de cada adición de disolvente, el sistema se agitó durante 5 a 10 minutos a 25 °C, a continuación se agitó a 50 °C durante 5 a 10 minutos y se realizaron observaciones. Las muestras se dejaron reposar a temperatura ambiente

5 durante 5 minutos antes de la adición de una nueva alícuota de disolvente. Una vez completada la evaluación, las suspensiones obtenidas se maduraron (maduración) y las soluciones transparentes se enfriaron (enfriamiento) y se evaporaron lentamente (evaporación) como se describe a continuación. Todos los sólidos recuperados de los experimentos de maduración, enfriamiento y evaporación se analizaron mediante XRPD de alta resolución.

10 Las suspensiones obtenidas durante la evaluación de la solubilidad se maduraron mediante agitación en una cámara de maduración entre 50 °C y TA (8 h por ciclo) durante hasta 5 días. A continuación, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron, se secaron al aire y se analizaron mediante XRPD. Las soluciones transparentes obtenidas durante la maduración se evaporaron en condiciones ambientales y los residuos resultantes se analizaron mediante XRPD.

15 15 Las soluciones transparentes obtenidas durante el curso de la evaluación de la solubilidad se enfriaron en un dispositivo Polar Bear de 50 °C a 5 °C a razón de 0,1 °C/min. Los sólidos obtenidos tras el enfriamiento se recuperaron de los viales, se secaron al aire y se analizaron mediante XRPD. Si no se obtuvo ningún sólido, las soluciones se evaporaron lentamente a través de una aguja insertada en la tapa del septo del vial hasta que apareció un sólido en condiciones ambientales y los sólidos resultantes se filtraron, se secaron al aire y se analizaron mediante XRPD.

20 25 La evaluación de la solubilidad de la Muestra 1 en diferentes sistemas de disolventes mostró que el compuesto tenía baja solubilidad en alcoholes, ésteres y disolventes de hidrocarburos, pero era altamente soluble en agua. El análisis por XRPD de los sólidos recuperados después de la maduración, el enfriamiento y la evaporación (en los disolventes enumerados en la Tabla 13) encontró que se produjeron la Forma 1 anhidra o la Forma 3 hidratada (figuras 13A-13C). De acuerdo con la caracterización del estado sólido de la Muestra 1 en el Ejemplo 1, la suspensión en agua o agua/sistemas de disolventes produjo el estado hidratado, la Forma 3. También se observó el Patrón 3 a partir de la suspensión en 2-propanol, acetona y metanol, pero es probable que el hidrato fuera resultado del agua residual presente en las soluciones madre de disolvente (no se usaron solventes anhidros en este cribado).

30 35 30 Durante estos experimentos de cribado, se observó que una muestra (A20) produjo cristales con morfología de placa (véase la figura 9B) y se envió para el análisis monocristalino. Sin embargo, se encontró que estos cristales existían en forma de pilas (como se observa por SEM, véanse las figuras 11A-11C), no como cristales individuales y, por lo tanto, no eran adecuados para ser recopilados por SCXRD. El análisis de los cristales mediante XRPD encontró que el material era consistente con un estado hidratado y se parecía más al Patrón 3 (figura 13C).

Ejemplo 3. Preparación y caracterización de RAD1901-2HCl amorf

A) Preparación y caracterización de RAD1901-2HCl amorf

40 45 Dado que la Muestra 1 de RAD1901-2HCl mostró una alta solubilidad en agua y t-butanol/agua (1:1), se preparó RAD1901-2HCl amorf a partir de cada uno de estos disolventes mediante liofilización. Se colocó RAD1901-2HCl (100 mg) en un vial de centelleo y se ensayaron los sistemas de disolventes apropiados para determinar la disolución del material. Se añadió agua o t-butanol/agua (1:1) (20-30 vol., 2-3 ml) a la muestra a TA, y la mezcla se agitó vorticalmente hasta su disolución y se filtró para eliminar cualquier partícula sólida restante. La solución se congeló en un baño de hielo seco/acetona y el disolvente se eliminó mediante liofilización. Los sólidos resultantes se analizaron para determinar el contenido amorf mediante XRPD (figura 14A), la identidad del contríon mediante IC, la pureza mediante HPLC y RMN, y las propiedades térmicas mediante TGA y DSC (Tabla 14).

Tabla 14 Datos de caracterización del RAD1901-2HCl amorfó producido por liofilización

Técnica/ID de muestra	Liofilización en agua	Liofilización en t-butanol/agua (1:1)
XRPD	Amorfo (figura 14A)	Amorfo (figura 14A)
¹ H RMN	Consistente con el material de partida (figura 15)	Consistente con el material de partida, 0,3 equiv. de t-butanol residual (figura 15)
HPLC (% de pureza)	99,3 % de AUC	99,2 % de AUC
DSC	Amplia endotermia de 25 °C a 140 °C, endotermia a 149 °C (inicio) (figura 16A)	Amplia endotermia de 25 °C a 140 °C, endotermias a 103 °C (inicio) y 147 °C (inicio) (figura 16A)
TGA	6,5 % de pérdida de peso de TA a 190 °C (figura 16B)	Dos etapas: 5,3 % de pérdida de peso de TA a 120 °C y 1,8 % de pérdida de peso de 120 °C a 190 °C (figura 16B)
IC	Promedio = 1,79 (ajustado para la pérdida de peso por TGA = 1,93)	Promedio = 1,79 (ajustado para la pérdida de peso por TGA = 1,92)
mDSC	Amplia endotermia a 0-150 °C que enmascara cualquier Tg (figura 16C)	Amplia endotermia a 0-100 °C que enmascara cualquier Tg
XRPD después del almacenamiento a 25 °C/97 % de HR (10 días)	Consistente con la Forma 3 (figura 14B)	Consistente con la Forma 3 (figura 14B)
XRPD después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR (10 días)	Consistente con la Forma 3 (figura 14C)	Consistente con la Forma 3 (figura 14C)

B) Preparación ampliada de RAD1901-2HCl amorfó

5 En una preparación ampliada de RAD1901-2HCl amorfó, se disolvió RAD1901-2HCl (600 mg) en agua (20 vol., 12 ml) y se filtró para eliminar cualquier partícula sólida restante. A continuación, la solución se dividió en alícuotas en 24 viales de HPLC, se congeló en un baño de hielo seco/acetona y el disolvente se eliminó mediante liofilización. Los sólidos producidos por liofilización se usaron directamente en la evaluación de la solubilidad y en los cribados de polimorfos en el Ejemplo 4.

10 Ejemplo 4. Evaluación de la solubilidad y cribado de polimorfos de RAD1901-2HCl amorfó**A) Evaluación de la solubilidad y cribado de polimorfos de RAD1901-2HCl amorfó**

15 Se usó RAD1901-2HCl amorfó preparado como se describe en el Ejemplo 3B directamente en la evaluación de la solubilidad y en los cribados de polimorfos (Tabla 15). Se obtuvieron además patrones XRPD para RAD1901-2HCl amorfó preparado usando otros disolventes.

Tabla 15 Evaluación de la solubilidad y cribado de polimorfos en RAD1901-2HCl amorfó

ID de la muestra	Disolvente	10 vol.	Después de la maduración a 25 °C	PLM después de la maduración a 25 °C	XRPD después de 25 °C	Después de la maduración a 50 °C	XRPD después de 50 °C/TA	N.º de figura
B1.	n-Heptano	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Amorfo	17D
B2.	Acetato de propilo	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 2/3	17B
B3.	Acetato de etilo	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 2/3	17B
B4.	Acetato de isopropilo	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 2/3	17B
B5.	MIBK	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 3	17B
B6.	2-propanol	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 1 ⁺	17D

(continuación)

ID de la muestra	Disolvente	10 vol.	Después de la maduración a 25 °C	PLM después de la maduración a 25 °C	XRPD después de 25 °C	Después de la maduración a 50 °C	XRPD después de 50 °C/TA	N.º de figura
B7.	MEK	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 1 ⁺	17D
B8.	1-propanol	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Material cristalino	Forma 1	17A
B9.	Acetona	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Forma 1*	17D
B10.	Etanol	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Cristales finos	Forma 1	17A
B11.	Dimetilsulfóxido	S	S	S	N/A	S	S	-
B12.	Agua	S	X	Agujas finas	Forma 3	Cristales de listón	Forma 3	17C
B13.	TBME	X	X	Sólido birrefringente	Amorfo	Algunos cristales	Poco cristalina	17D
B14.	1,4-Dioxano	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	X	Poco cristalina	17D
B15.	Tolueno	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Cristales finos	Forma 3	17B
B16.	1,2-dimetoxietano	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Material cristalino	Forma 3*	17C
B17.	Tetrahidrofurano	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Cristales finos	Forma 1*	17A (THF)
B18.	Diclorometano	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Material cristalino	Forma 3	17B
B19.	Metanol	X	Cristal	Cristales cúbicos	Forma 3	Solución de color verde	N/A	17C
B20.	Acetonitrilo	X	X	Sin cristales visiblesX	N/A	Material cristalino	Forma 1	17A
B21.	Nitrometano	X	X	Cristales cúbicos/aguja	Forma 1	Cristales de aguja	Forma 1	17A
B22.	agua al 10 %/EtOH	S	S	Cristales de aguja/listón	Forma 3	Solución de color verde	N/A	17C
B23.	agua al 10 %/IPA	X	X	Cristales finos	Forma 3	Cristales finos	Forma 3	17C
B24.	agua al 10 %/THF	X	X	Cristales finos	Forma 3	Cristales finos	Forma 3	17C

Leyenda: X = suspensión; S = solución; +/- = casi disuelto; * = poco cristalina; N/A = no aplicable; +: Posiblemente parte de la Forma 3 esté presente

En el cribado de polimorfos del RAD1901-2HCl amorfó preparado como se describe en el Ejemplo 3B, se examinó una alícuota de cada muestra para determinar su morfología bajo el microscopio, tanto después de la maduración a 25 °C como después de la maduración a 50 °C/TA. Si se observó algún material cristalino en cualquiera de las etapas de maduración, los sólidos resultantes se filtraron, se secaron al aire y se analizaron mediante XRPD de alta resolución. El análisis por XRPD de muestras del cribado de polimorfos mostró que solo se podían observar tres patrones distintos: Patrones para las Formas 1, 2 y 3 observados previamente (figuras 17A-17D). En algunos casos, la muestra parecía ser una mezcla de diversas formas polimórficas, por ejemplo, la Forma 2 y la Forma 3 (figuras 17B-17C), similar a la mezcla de las Formas 2 y 3 en la Muestra 2 que tiene un equilibrio entre las dos formas sólidas, dependiendo de la HR predominante.

De manera similar, las muestras preparadas a partir de 2-propanol y MEK pueden contener una mezcla de material de la Forma 1 anhidra y la Forma 3 hidratada (figura 17D).

Se obtuvieron imágenes PLM para cristales obtenidos durante cribados de polimorfos usando RAD1901-2HCl amorfó preparado como se describe en el Ejemplo 3B mediante enfriamiento en metanol (figura 18A), maduración en agua

(figura 18B) o maduración en nitrometano (figura 18C), respectivamente (figura 18).

A pesar de recopilar datos de XRPD de alta resolución, algunas muestras también eran poco cristalinas y su patrón no se pudo asignar definitivamente, pero se parece mucho al de la Forma 1 (figura 17D). Por lo tanto, no se han observado nuevos patrones adicionales en estos cribados usando RAD1901-2HCl amorfos.

B) Evaluación de la solubilidad del RAD1901-2HCl amorfos en agua/sistema de disolventes orgánico

Se prepararon muestras de RAD1901-2HCl amorfos en mezclas de agua/disolvente orgánico que contenían relaciones variables de agua. Los disolventes orgánicos elegidos fueron etanol anhídrico, metanol y acetato de etilo. El porcentaje de agua en las mezclas de agua/disolvente orgánico se varió entre el 0 y el 10 % (v/v) para poner un límite al nivel de agua que puede estar presente durante los procesos de producción y retener la formación de la Forma 1. Por encima de este límite de actividad del agua, se obtendrá la Forma 3 hidratada, como se muestra mediante los experimentos de GVS (véanse las figuras 5G y 19A). Cabe señalar que las muestras preparadas en acetato de etilo se suspendieron en acetato de etilo anhídrico o en acetato de etilo saturado con agua.

Los resultados del experimento de agua/disolvente orgánico se dan en la Tabla 16 y en las figuras 19A-19C. Los valores de actividad del agua para cada mezcla de agua/disolvente orgánico se proporcionan en la Tabla 16 y se calcularon usando la referencia proporcionada en Bell, Halling, Enzyme Microbiol. Technol. 1997, 20, 471.

Tabla 16 Evaluación de la solubilidad y cribado de polimorfos en RAD1901-2HCl amorfos

ID de la muestra	Disolvente	Actividad del agua	10 vol.	20 vol	30 vol	Después de agitar a 25 °C durante 72 horas	XRPD	N.º de figura
C1.	EtOH/H ₂ O (90:10)	0,58	S			X	Forma 3	19A
C2.	EtOH/H ₂ O (95:5)	0,39	X			X	Forma 1	19A
C3.	EtOH/H ₂ O (98:2)	0,20	X			X	Forma 1	19A
C4.	EtOH/H ₂ O (99:1)	0,11	X			X	Forma 1	19A
C5.	MeOH/H ₂ O (90:10)	0,33	S			S	S	
C6.	MeOH/H ₂ O (95:5)	0,19	S			Cristales	Forma 3*	19B
C7.	MeOH/H ₂ O (98:2)	0,08	+/-			Cristales	Forma 2	19B
C8.	MeOH/H ₂ O (99:1)	0,04	+/-			Cristales	Forma 2	19B
C9.	Acetato de etilo (anhídrico)	0,00	X	X	X	X	Forma 1*	19C
C10.	Acetato de etilo saturado con agua	0,77	X	X	X	X	Forma 3	19C

Leyenda: X = suspensión; S = solución; +/- = casi disuelto; * = poco cristalina.

Los experimentos de agua/disolvente orgánico demuestran un límite de actividad del agua por encima del cual se produjo la Forma 3 hidratada. Las muestras de RAD1901-2HCl amorfos obtenidas del Ejemplo 3b preparadas en etanol anhídrico cristalizaron como el material de la Forma 1, de acuerdo con el patrón XRPD obtenido durante el cribado de polimorfos de la Muestra 1 amorfos (véase la Tabla 15). También se sabe que el disolvente etanol se usa en la producción del material de la Forma 1 de RAD1901-2HCl (Muestra 1) durante los procesos de purificación de fármacos (junto con acetato de etilo). Los cristales producidos a partir de agua/etanol fueron la Forma 1 hasta una relación de agua al 5 %/etanol, por encima de la cual dio como resultado Forma 3 de hidrato. Esto equivale a un límite de actividad del agua de 0,39 (véase la Tabla 16) e indica que, al menos a pequeña escala, hasta un 5 % de agua puede estar presente durante el proceso de producción del fármaco para producir la Forma 1.

RAD1901-2HCl amorfos en metanol anhídrico cristalizó como la Forma 2 que tenía el Patrón XRPD 2. Esto es consistente con el lote suministrado de la muestra 2, que se sabía que se formó durante el aislamiento de RAD1901-2HCl usando el disolvente metanol (y acetato de etilo). Los cristales producidos a partir de agua/metanol fueron la Forma 2 (anhídrica).

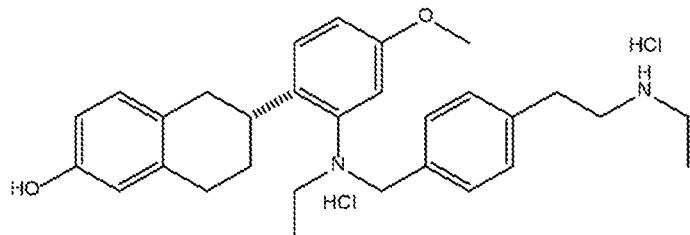
hasta una relación de agua al 2 %/metanol, por encima de la cual se produjo la Forma 3 de hidrato que tenía el Patrón 3 de XRPD. Esto equivale a un límite de actividad del agua de 0,08 (véase la Tabla 16), que es bajo, y puede reflejar las observaciones (por GVS, véase la figura 6A) de que a una HR (ambiente) relativamente baja, el material de la Forma 2 se convierte en la Forma 3 de hidrato o una mezcla de las Formas 2 y 3.

- 5 La suspensión de RAD1901-2HCl amorfó en acetato de etilo anhídrico produjo cristales del material de la Forma 1, lo que respalda la observación de que la Forma 1 podría aislarse usando disolventes de etanol y acetato de etilo en procesos de producción de fármacos, mientras que la Forma 2 podría producirse usando metanol y acetato de etilo.
- 10 La relación de agua/acetato de etilo no se varió, ya que el acetato de etilo saturado con agua tiene más del 2,7 % (v/v) de agua (por ejemplo, 3,3 % de agua a 20 °C), lo que equivale a una actividad de agua de 0,77. La suspensión en acetato de etilo saturado con agua produjo la Forma 3 de hidrato.

15 Aunque en el presente documento se ilustran y se describen en detalle realizaciones específicas de la presente invención, la invención no se limita a esto. Las descripciones detalladas anteriores se proporcionan como ejemplo de la presente invención y no deben interpretarse como una limitación de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene la siguiente estructura



RAD1901-2HCl

5

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a $7,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0% .

- 10 2. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además:
un pico, en términos de 2-theta, a $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos un pico, en términos de 2-theta, seleccionado del grupo que consiste en, $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en, $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos tres picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en, $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos cuatro picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos cuatro picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $16,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos seis picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $16,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos siete picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $16,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o
al menos ocho picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $16,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% .
45 3. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los picos, en términos de 2-theta, de $7,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $14,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,3$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $13,8$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $12,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $25,1$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $18,9$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $27,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , $11,0$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y $16,2$ grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0% .
50 4. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3G a una humedad relativa de aproximadamente el 0% ; o

que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un inicio de fusión a 218.2 °C.

y un pico endotérmico a 232,1 °C; o que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en el gráfico inferior de la figura 3; o

55 gráfico inferior de la figura 7; o

que tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en el gráfico superior de la figura 7.

5. Una composición que comprende RAD1901, en donde:

5 al menos el 5 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

10 al menos el 25 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

15 al menos el 50 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

15 al menos el 90 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

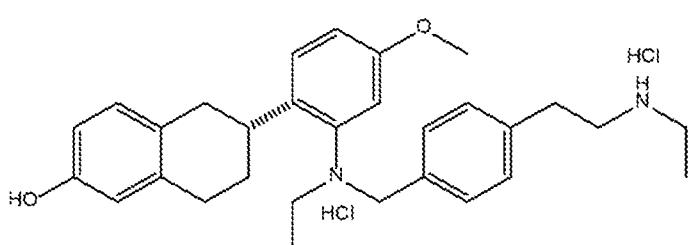
20 al menos el 95 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; o

20 al menos el 98 % p/p de la cantidad total de RAD1901 es una forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 7. Un proceso para preparar la forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende precipitación a partir de una solución que comprende RAD1901-2HCl y un disolvente, o suspender RAD1901-2HCl en un disolvente, en donde el disolvente comprende un disolvente orgánico excluyendo metanol, y el contenido de agua es igual o inferior al 5 % v/v.

30 8. Una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene la siguiente estructura



RAD1901-2HCl

que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a 6,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %.

35 9. La forma sólida de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además:

40 un pico, en términos de 2-theta, a 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %; o

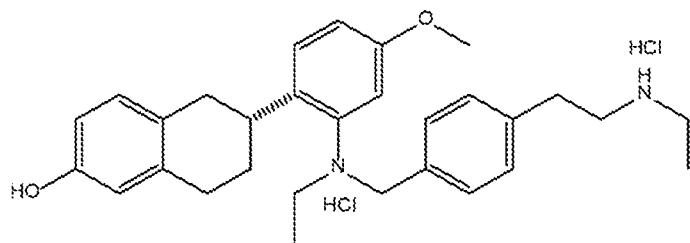
45 al menos un pico, en términos de 2-theta, seleccionado del grupo que consiste en 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 15,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %; o

al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 12,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 15,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 18,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 13,4 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %.

45 10. La forma sólida de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 4H a una humedad relativa de aproximadamente el 0 %.

50 11. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Una forma sólida de RAD1901-2HCl, que tiene la siguiente estructura



RAD1901-2HCl

que es un hidrato o un dihidrato.

5 13. La forma sólida de la reivindicación 12 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2-theta, a 5,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %.

14. La forma sólida de la reivindicación 13 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además:

- 10 un pico, en términos de 2-theta, a 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %; o
 al menos un pico, en términos de 2-theta, seleccionado del grupo que consiste en, 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %; o
- 15 al menos dos picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 23,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 9,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %; o
 al menos tres picos, en términos de 2-theta, seleccionados del grupo que consiste en 21,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 24,8 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 23,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , 12,1 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ y 9,5 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ , a una humedad relativa de aproximadamente el 92 %.

Figura 1A

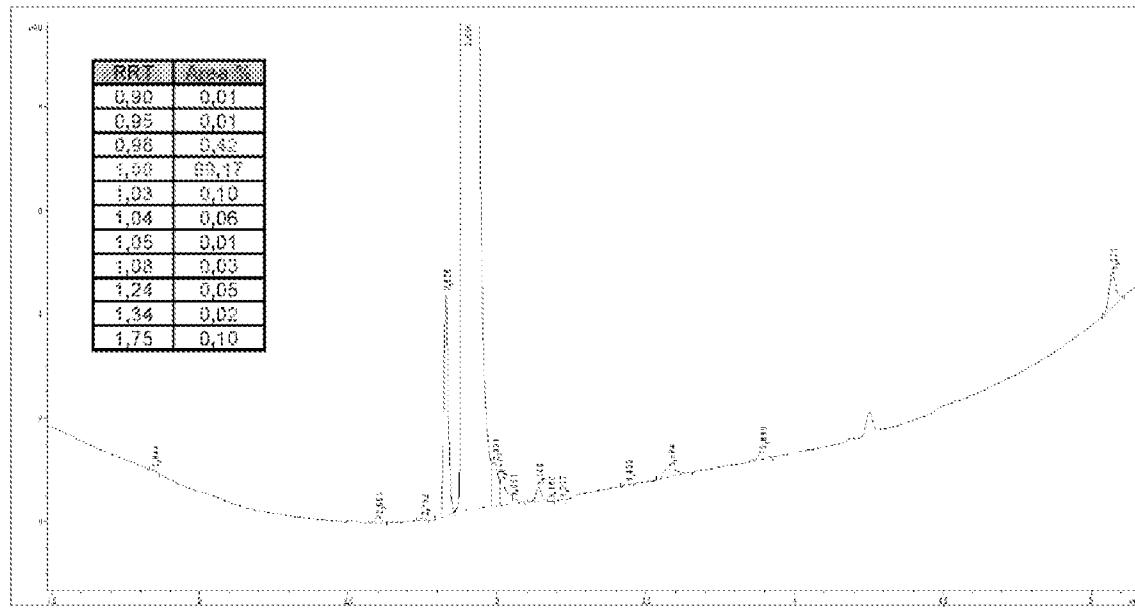


Figura 1B

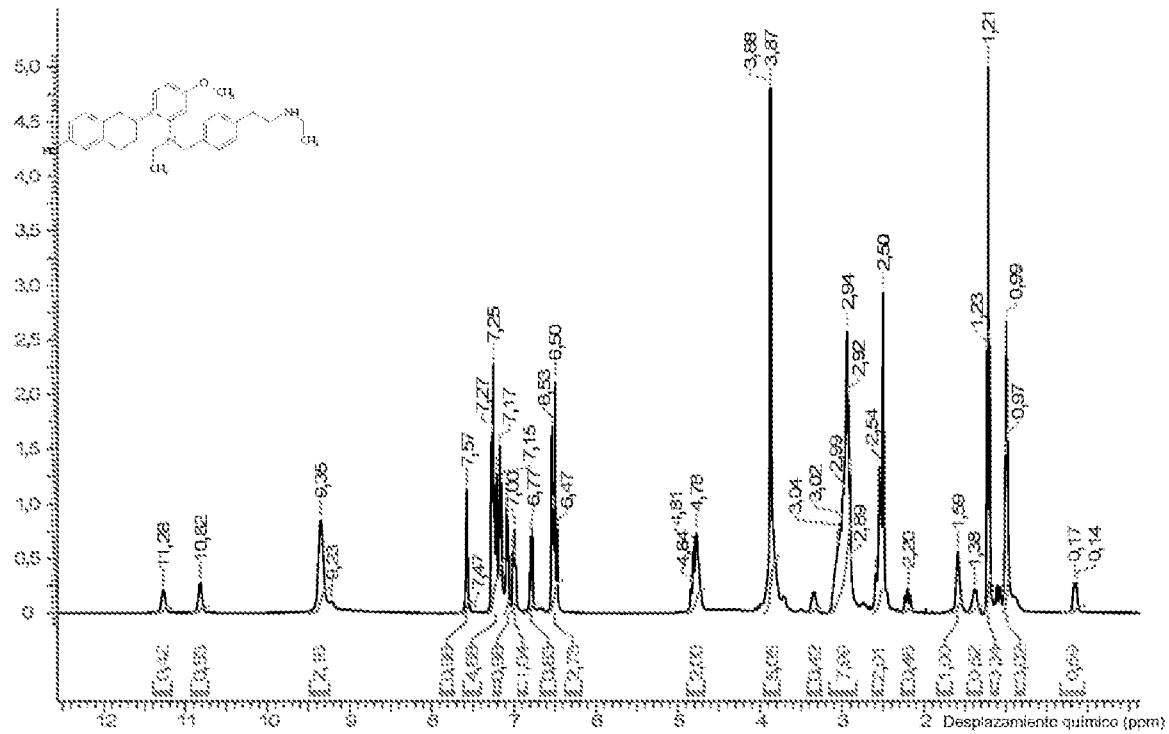


Figura 2A

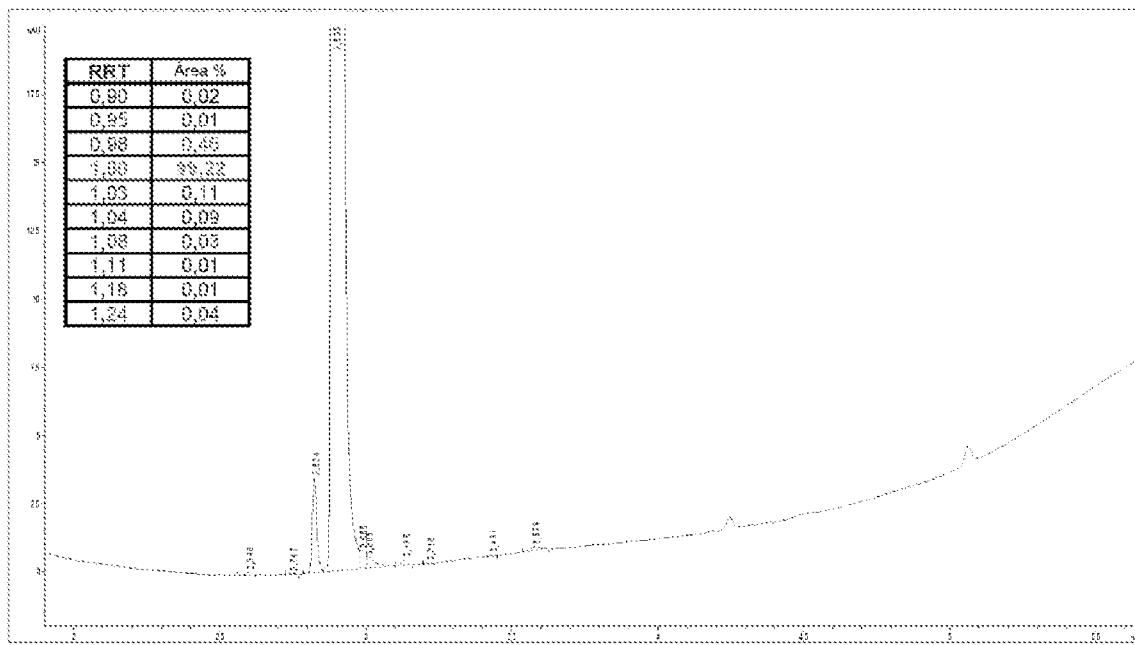


Figura 2B

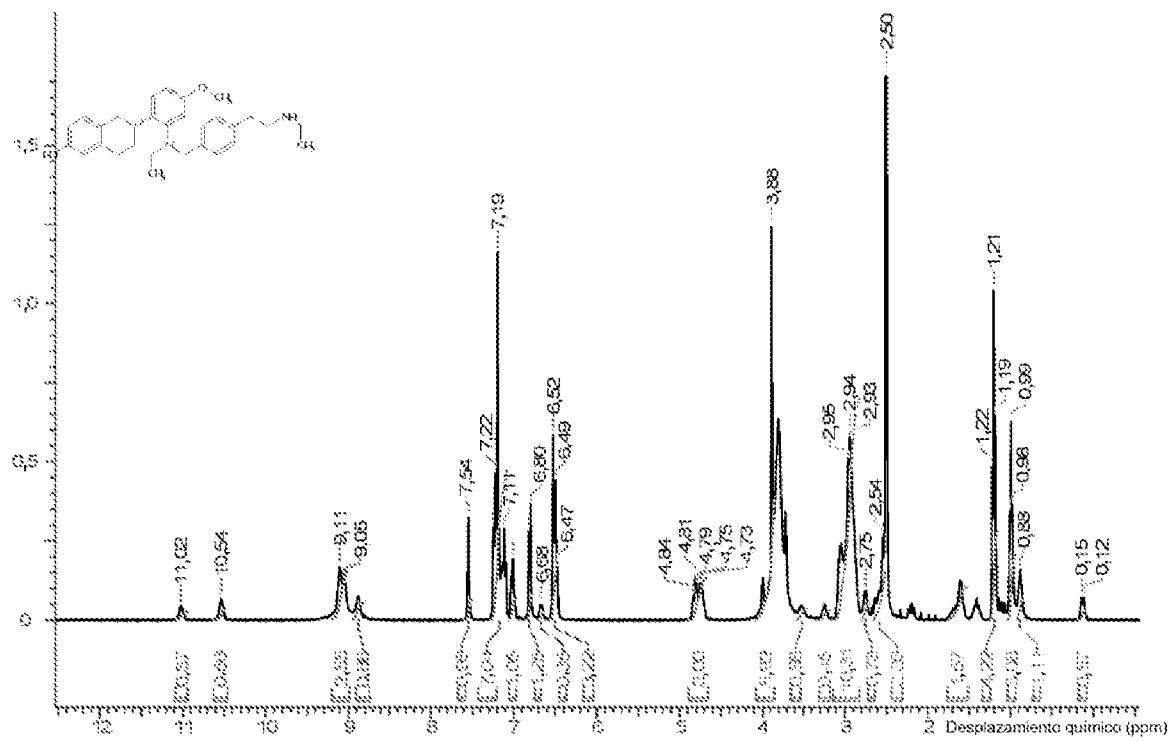


Figura 3A

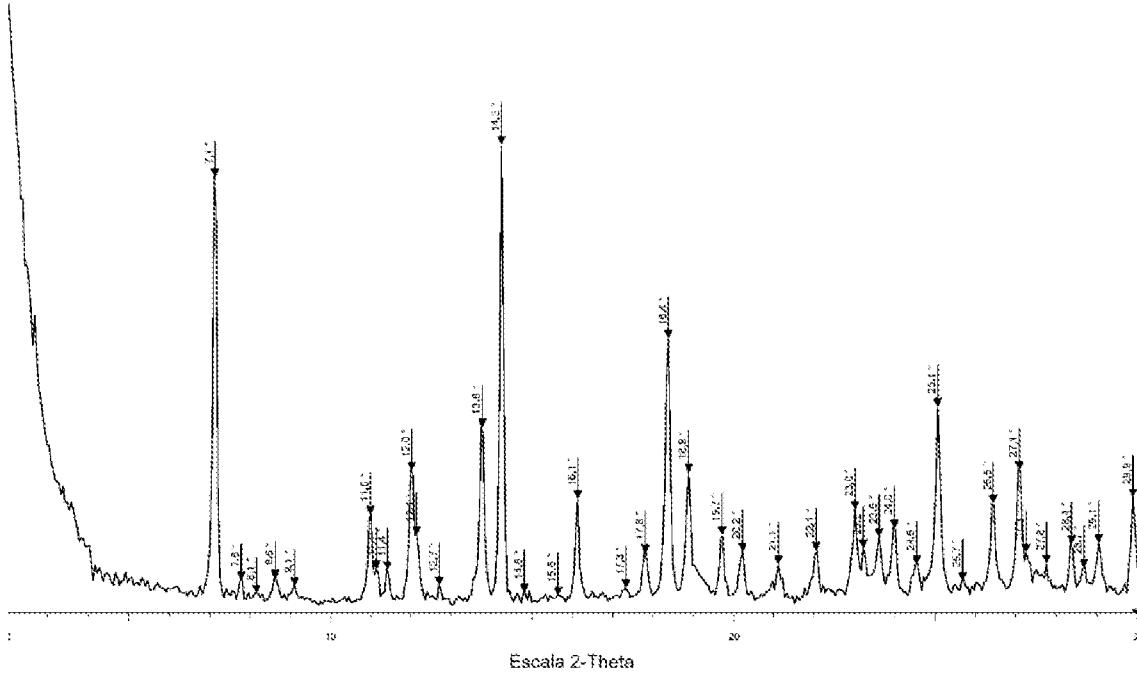


Figura 3B

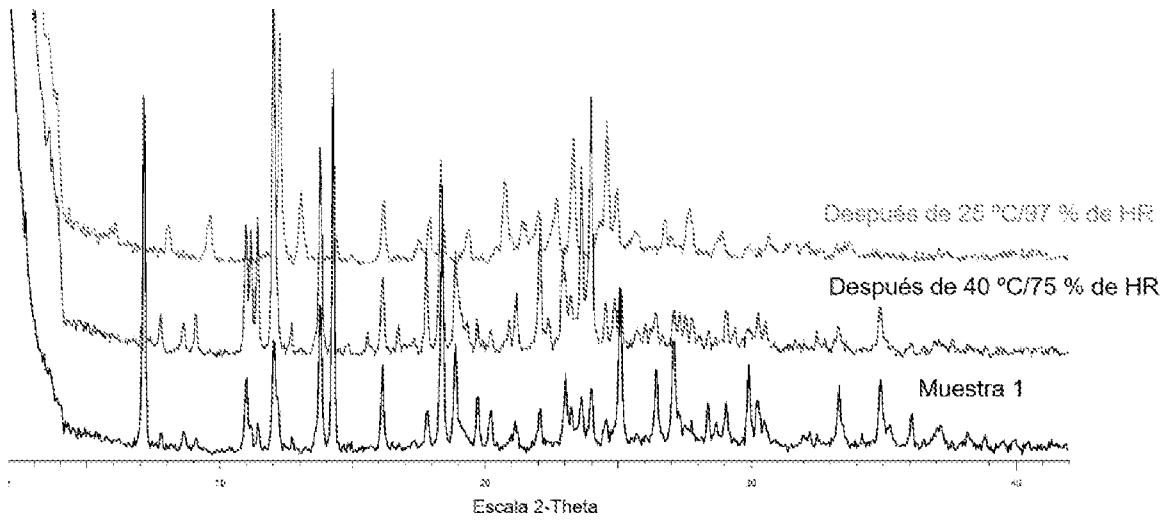


Figura 3C

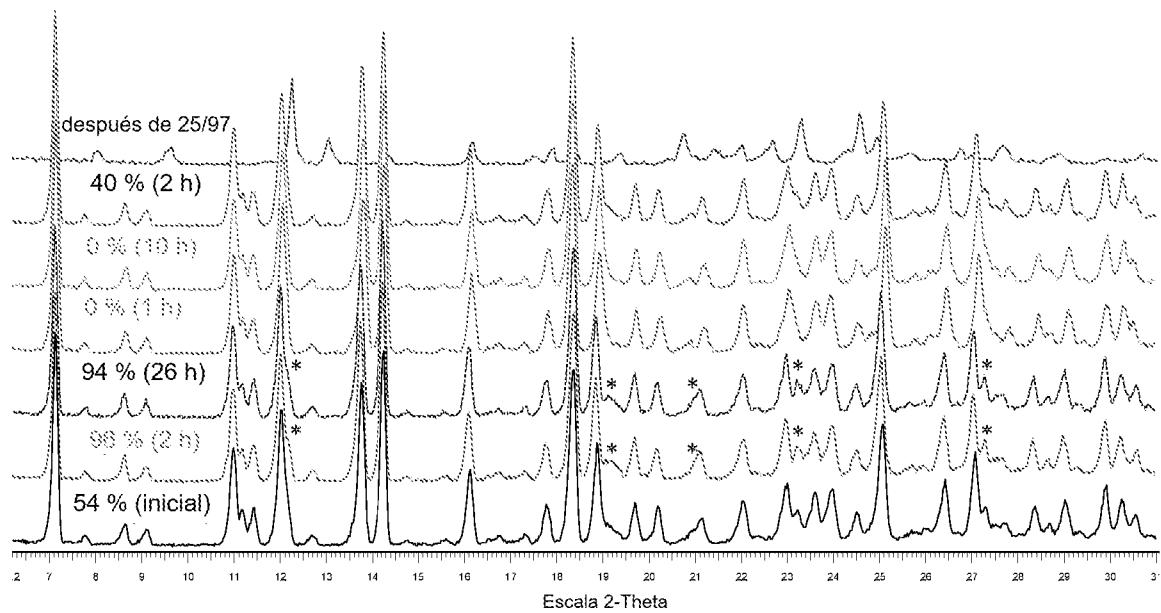


Figura 3D

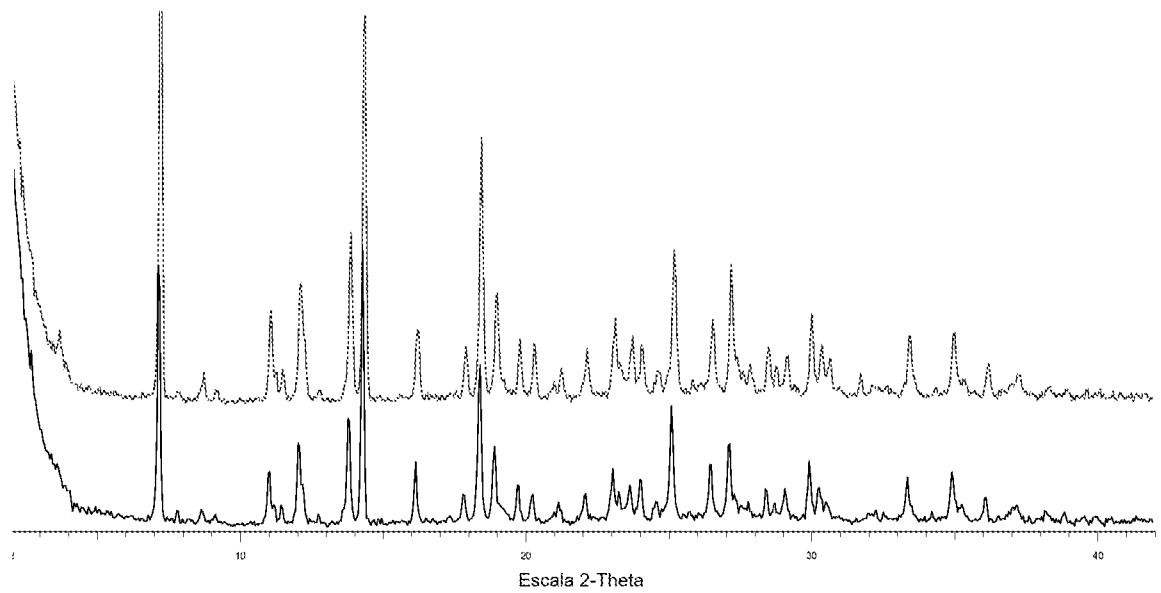


Figura 3E

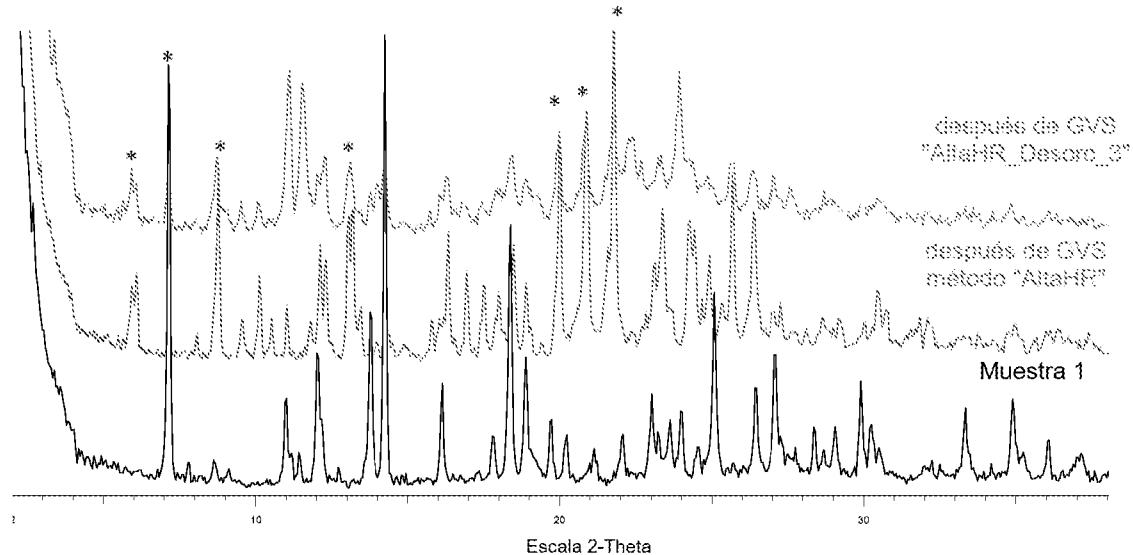


Figura 3F

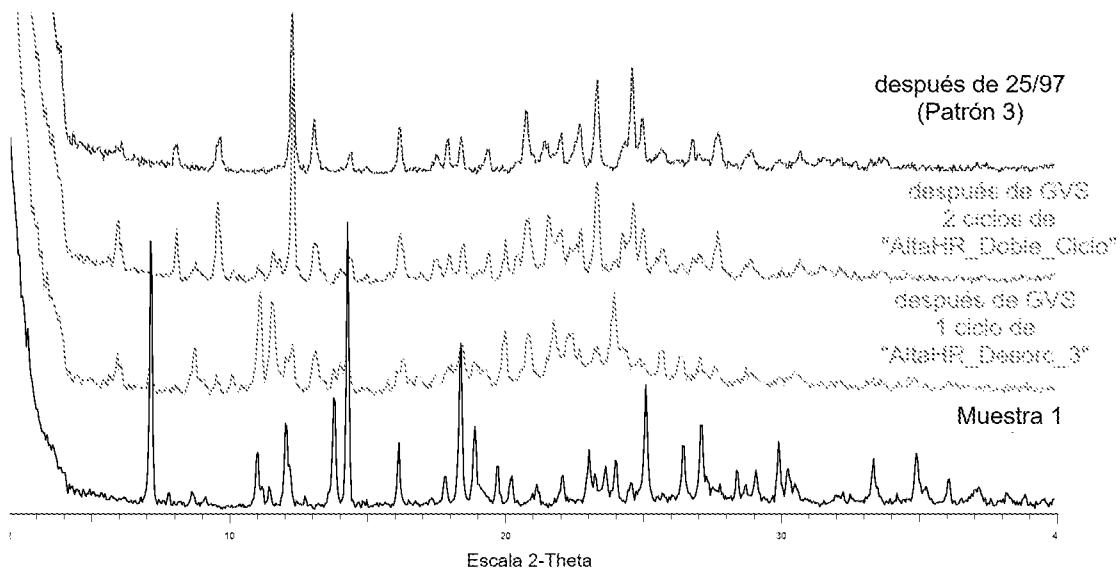


Figura 3G

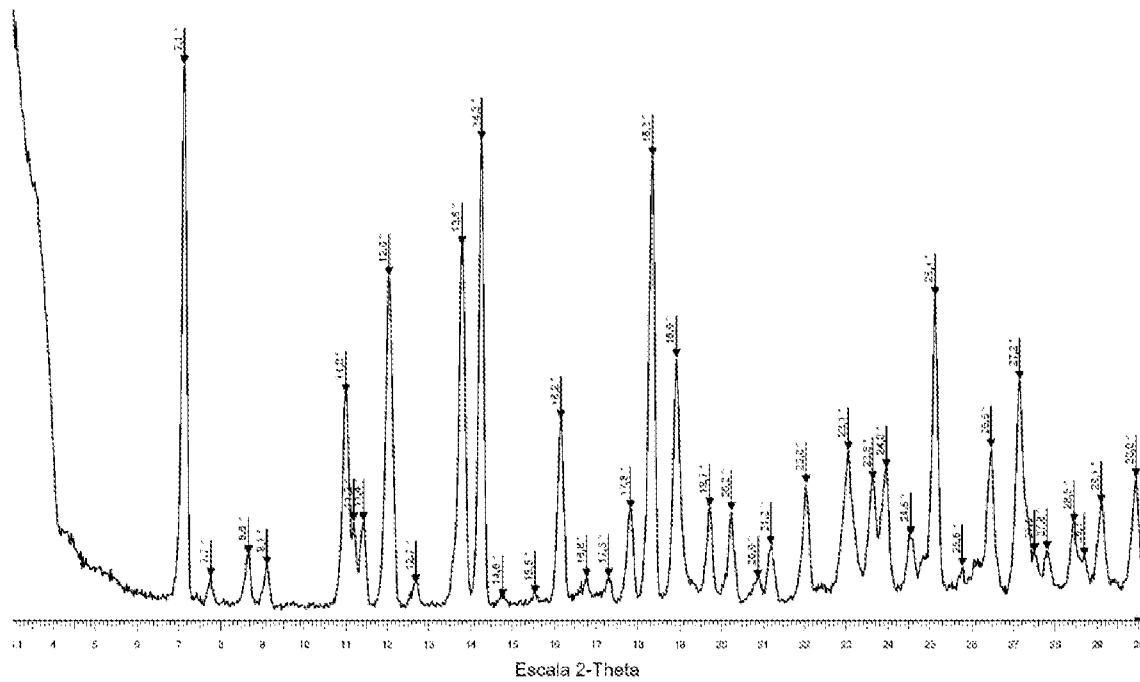


Figura 3H

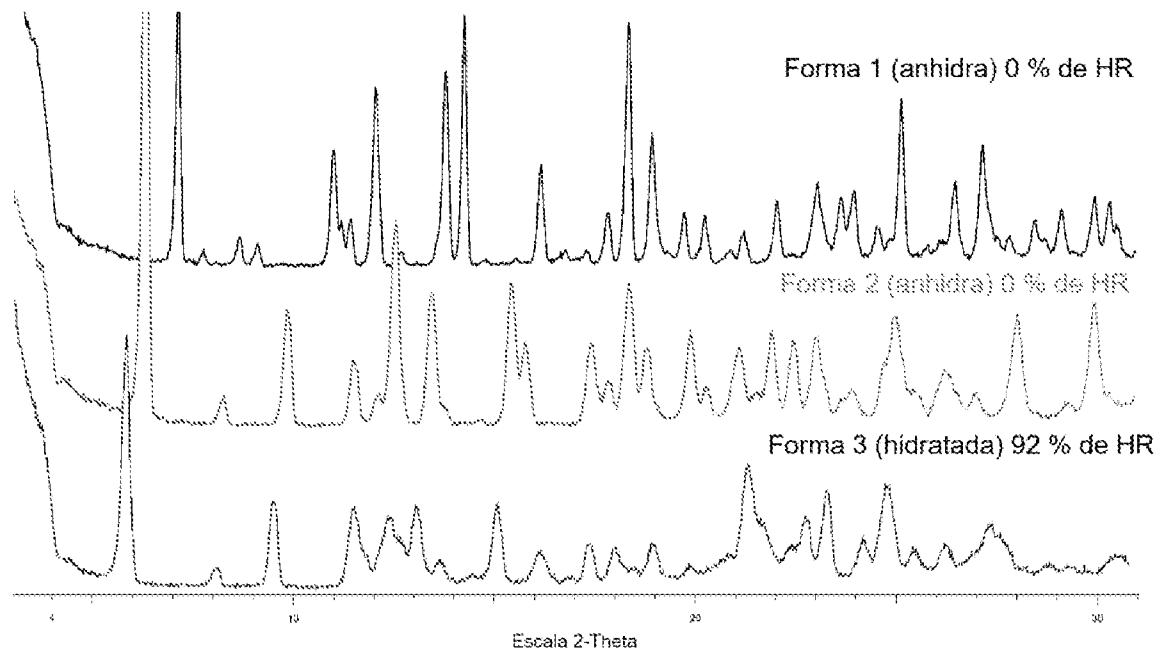


Figura 4A

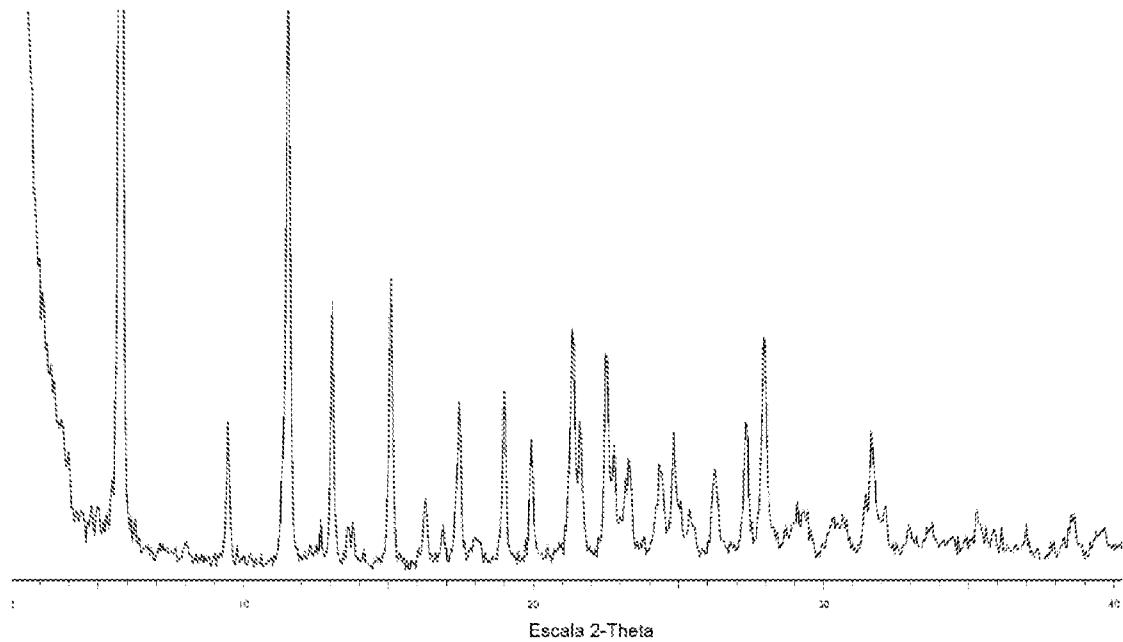


Figura 4B

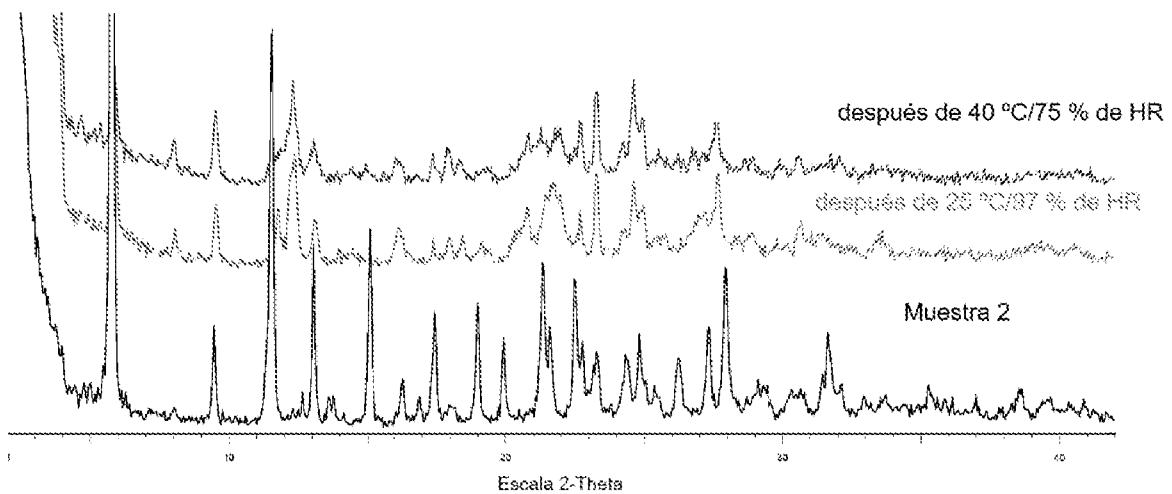


Figura 4C

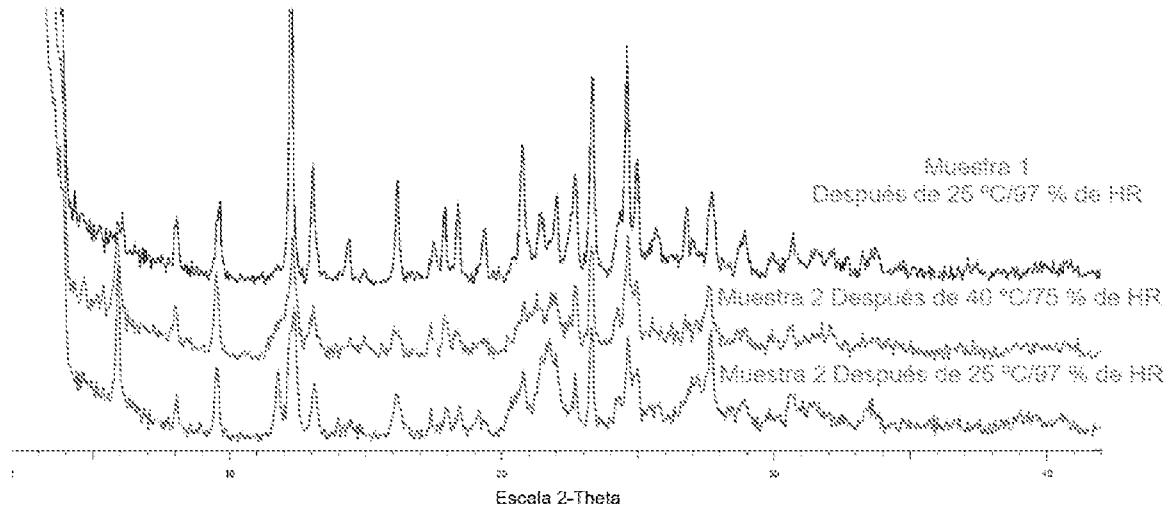


Figura 4D

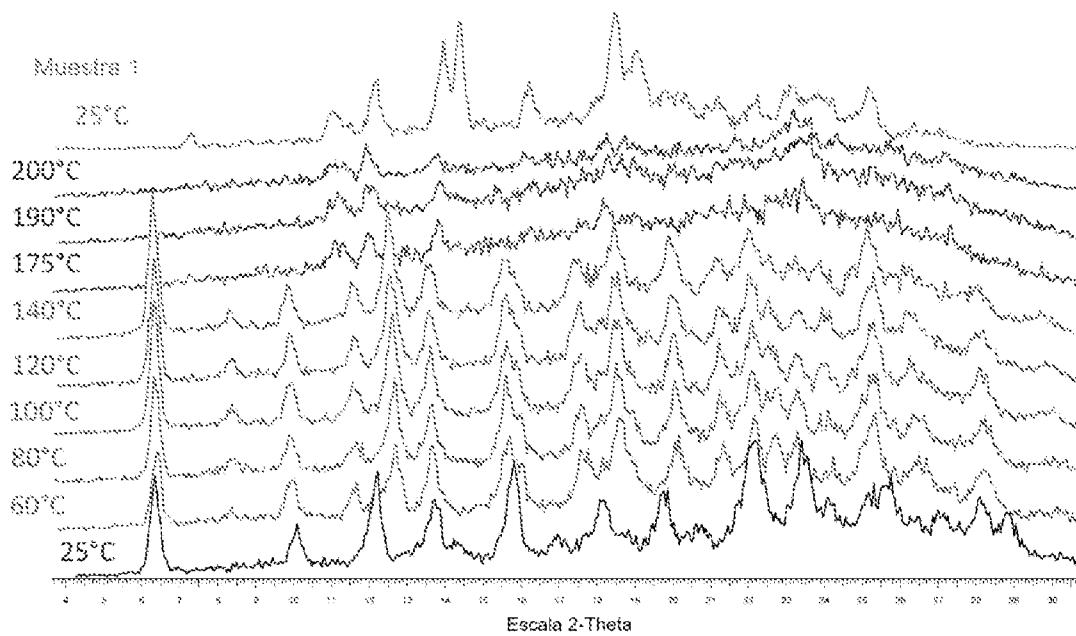


Figura 4E

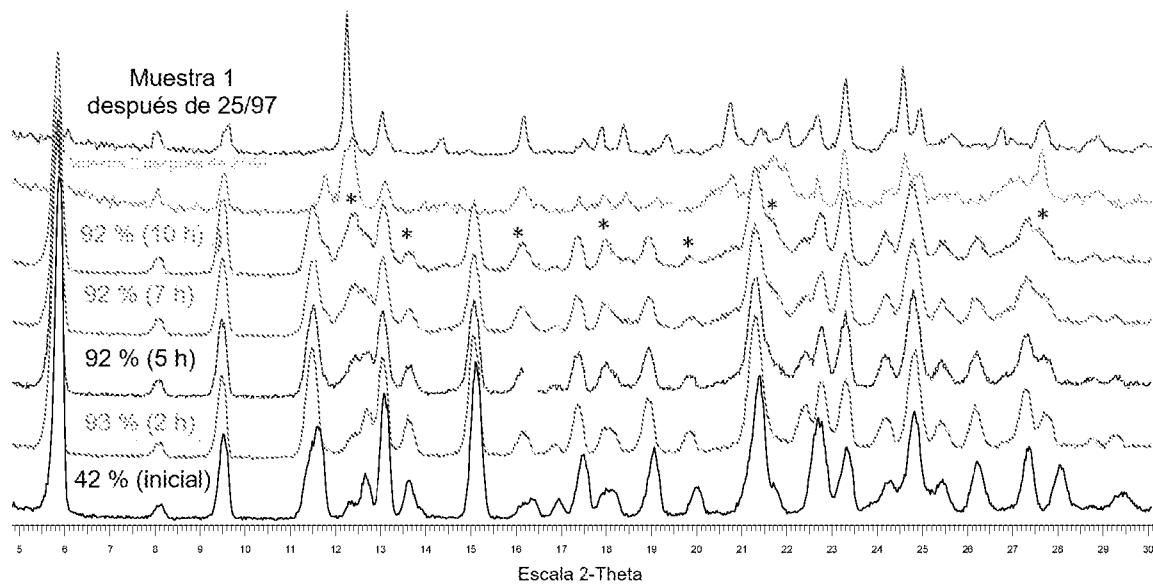


Figura 4F

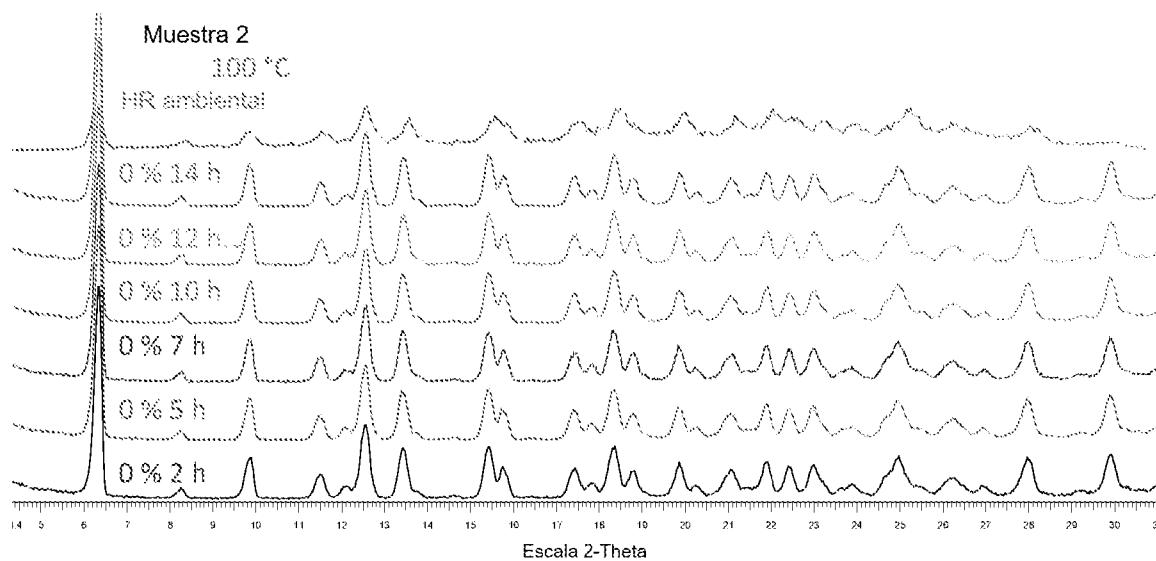


Figura 4G

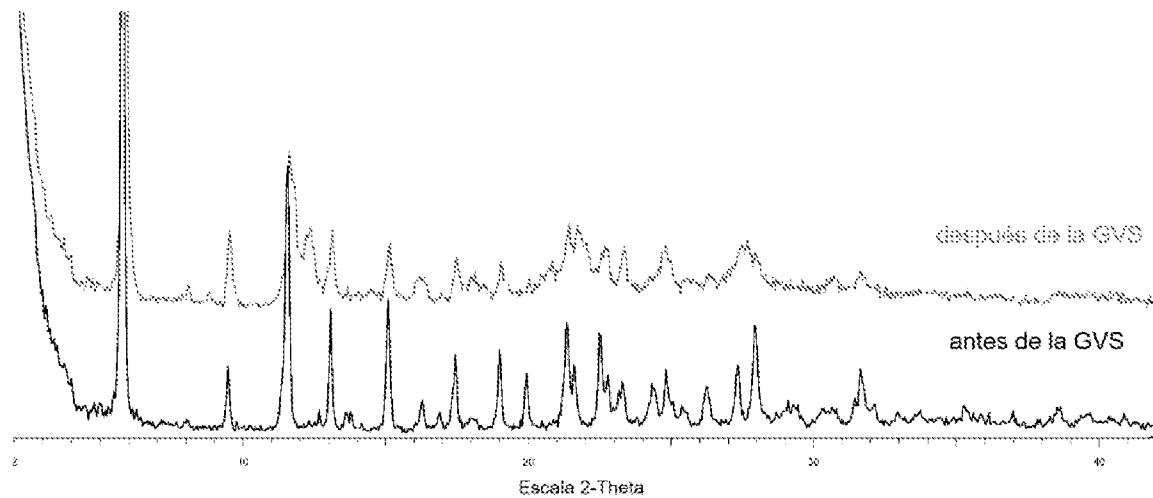


Figura 4H

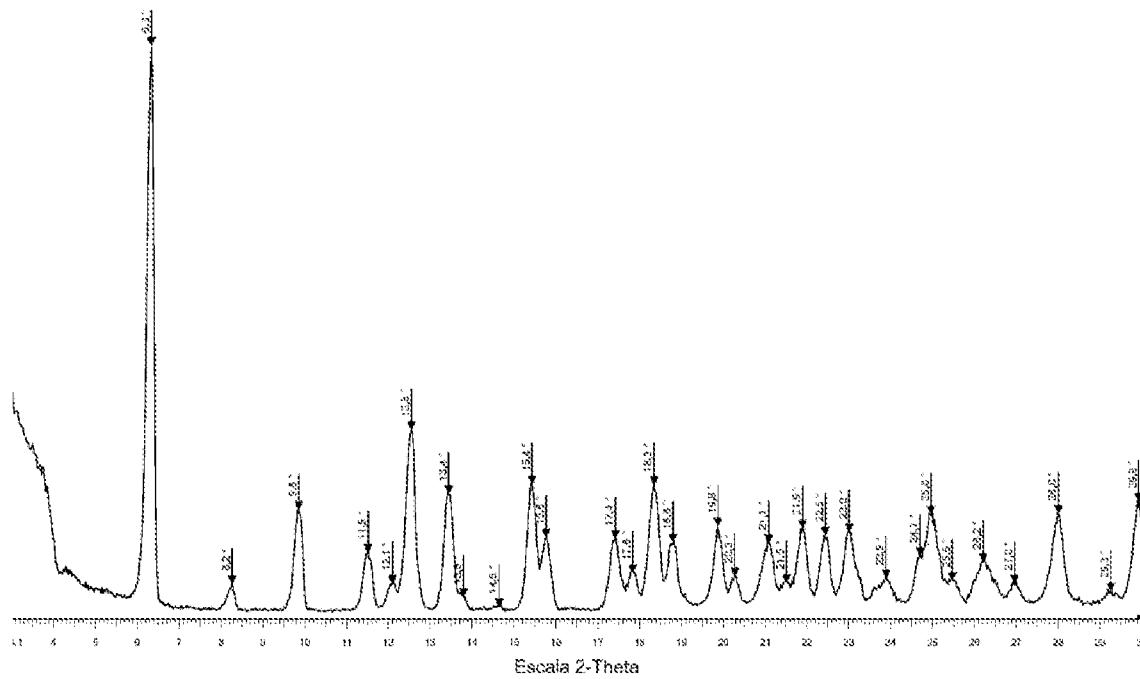


Figura 4I

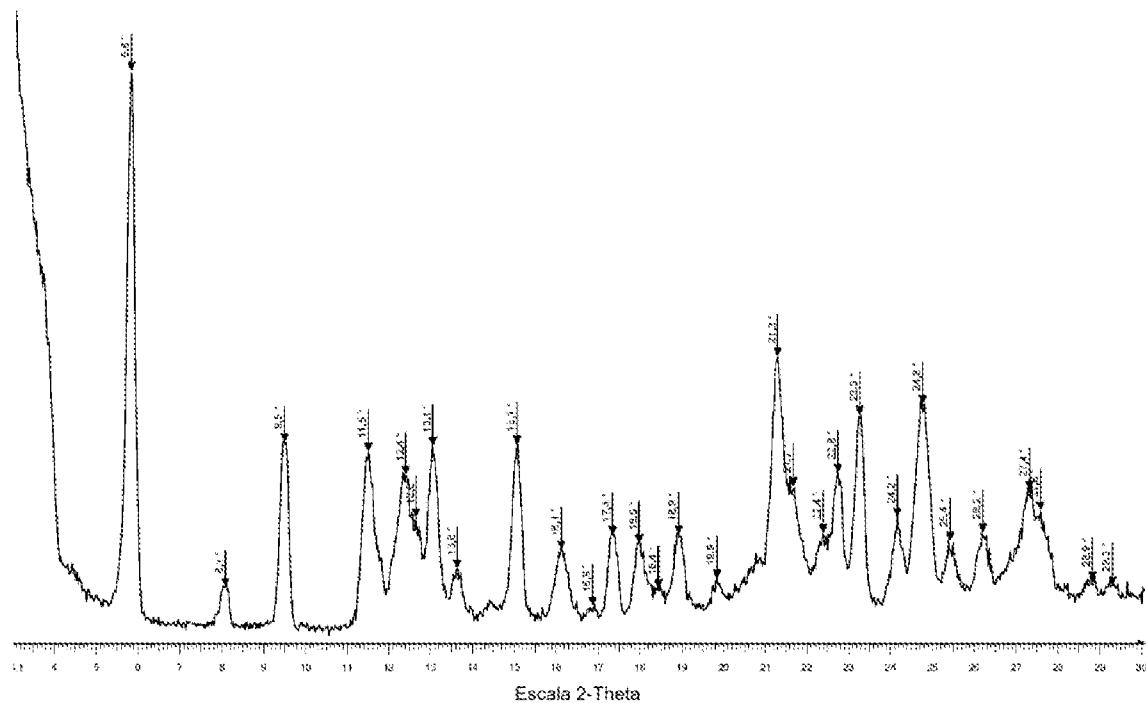


Figura 5A

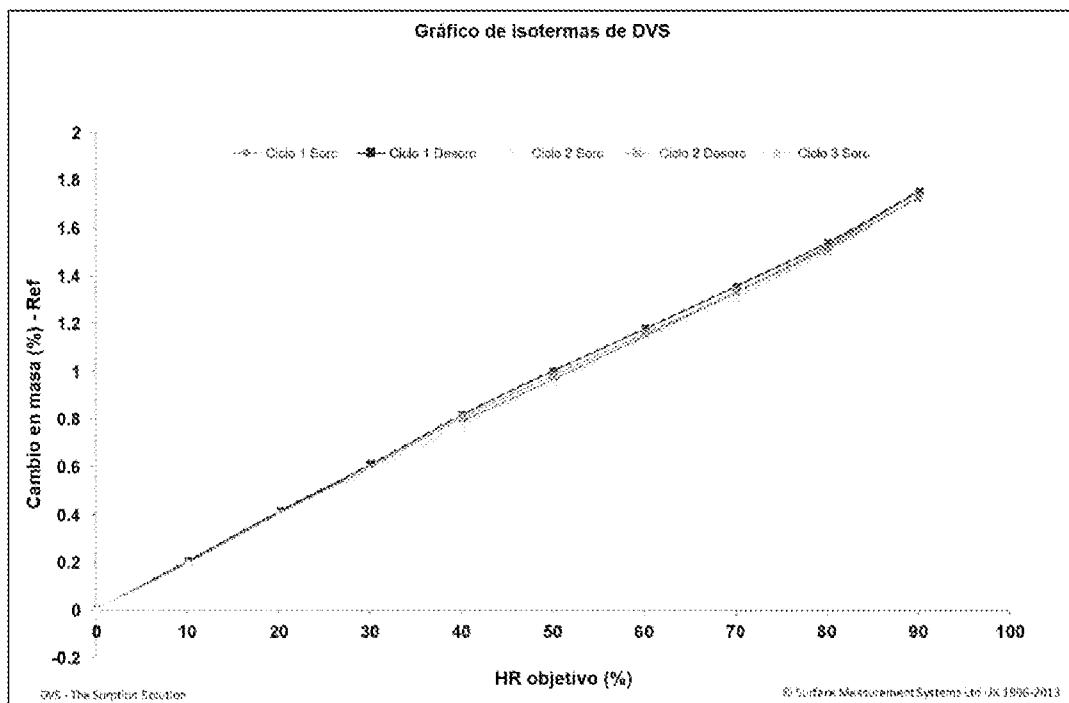


Figura 5B

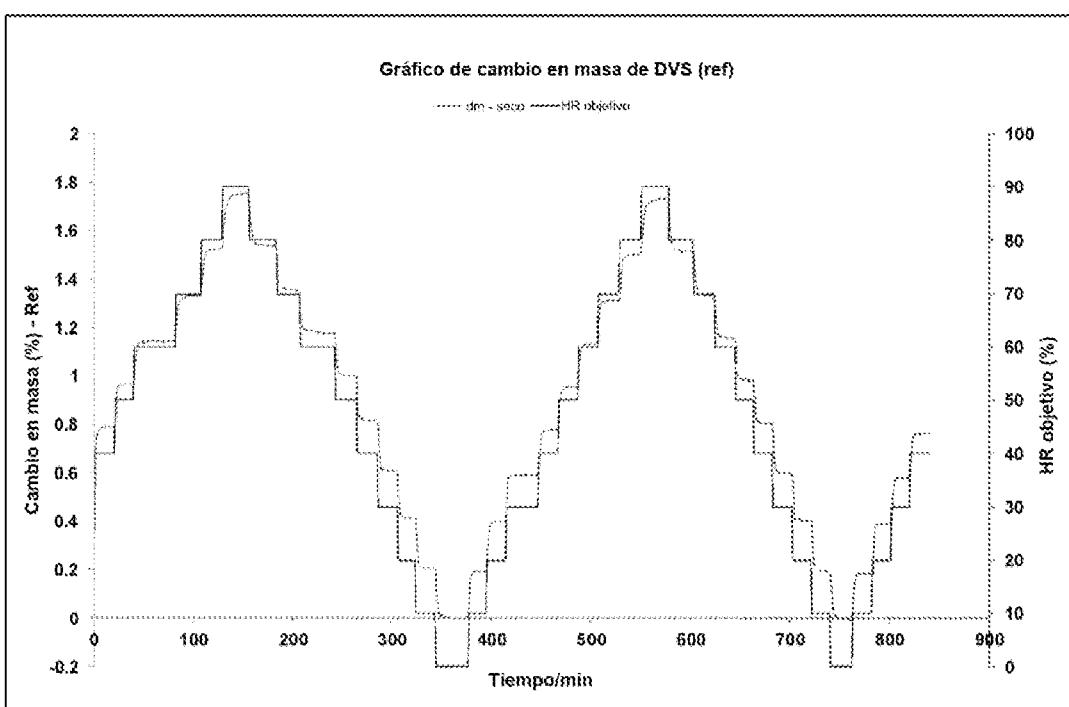


Figura 5C

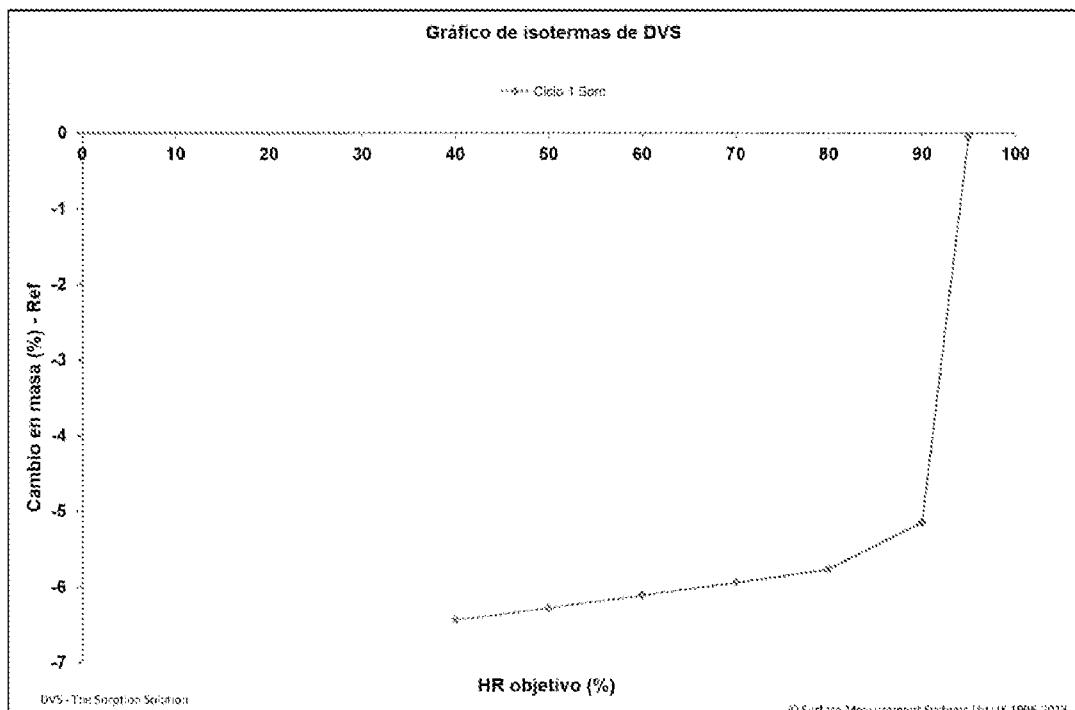


Figura 5D

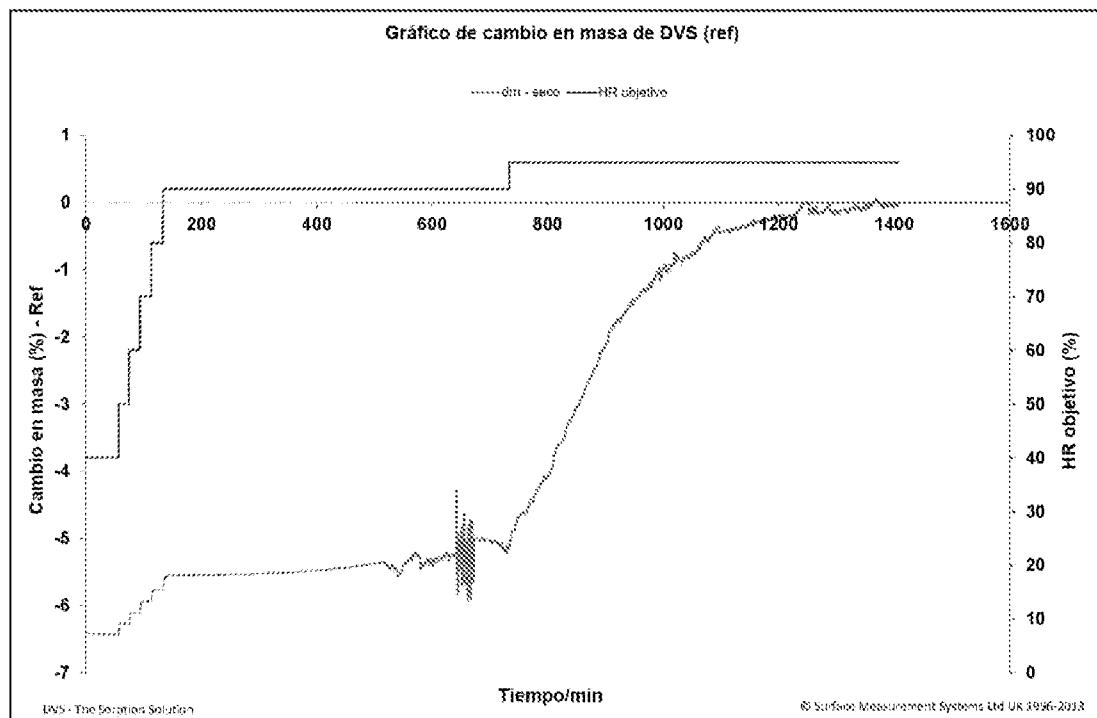


Figura 5E

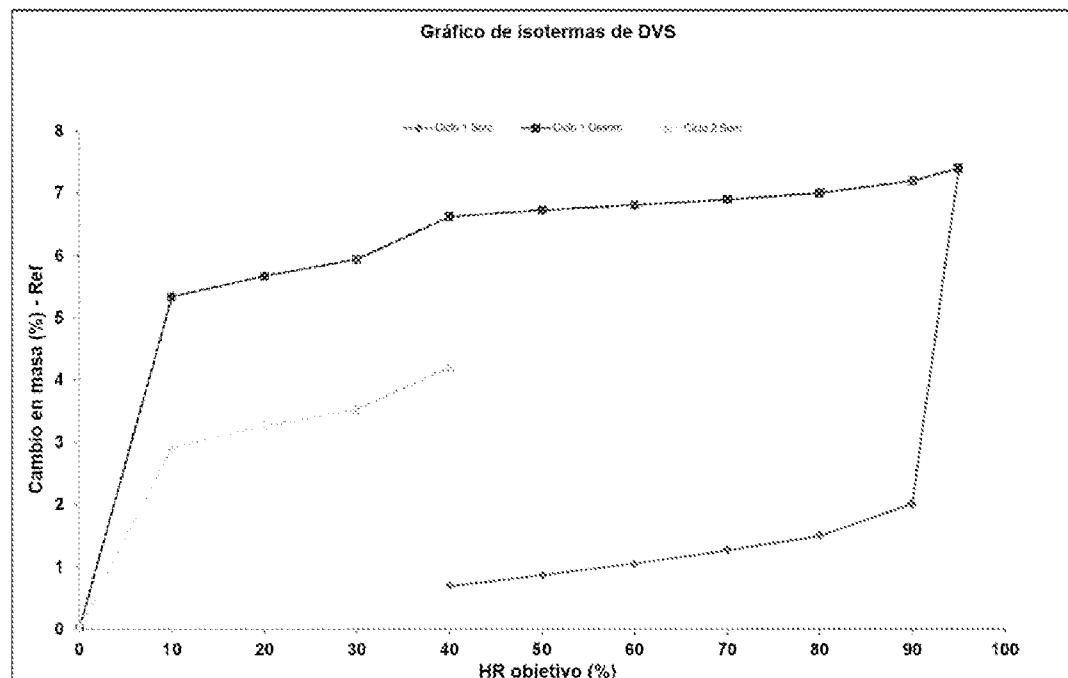


Figura 5F

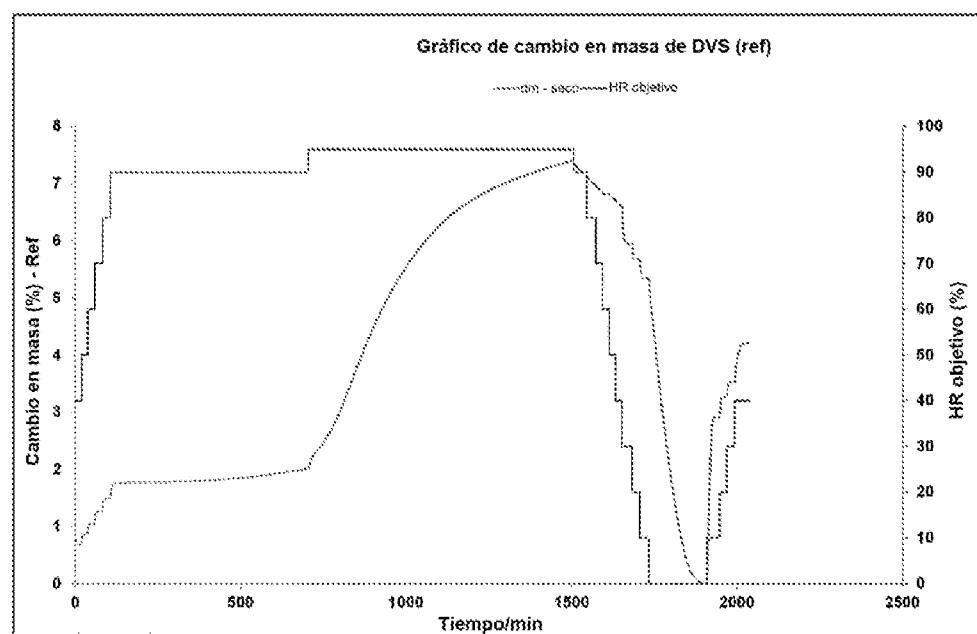


Figura 5G

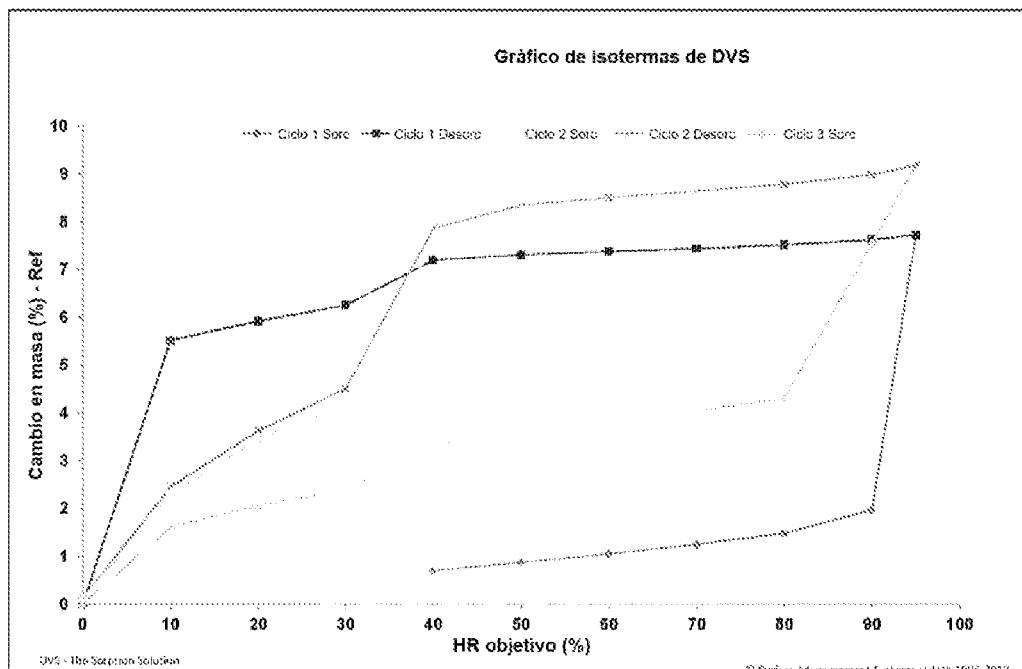


Figura 5H

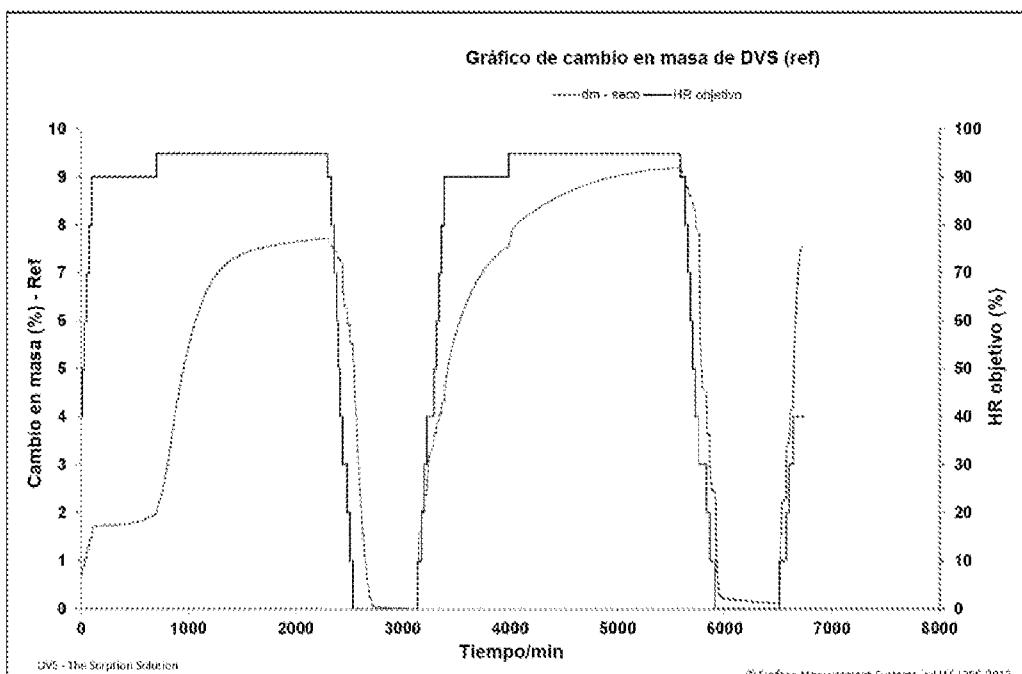


Figura 6A

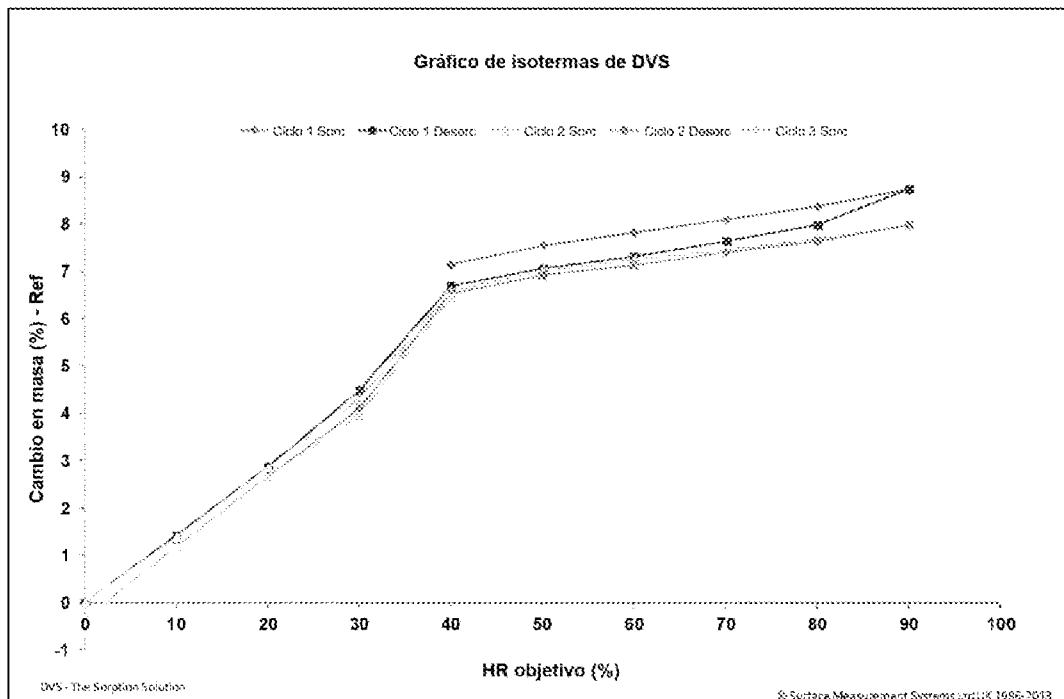


Figura 6B

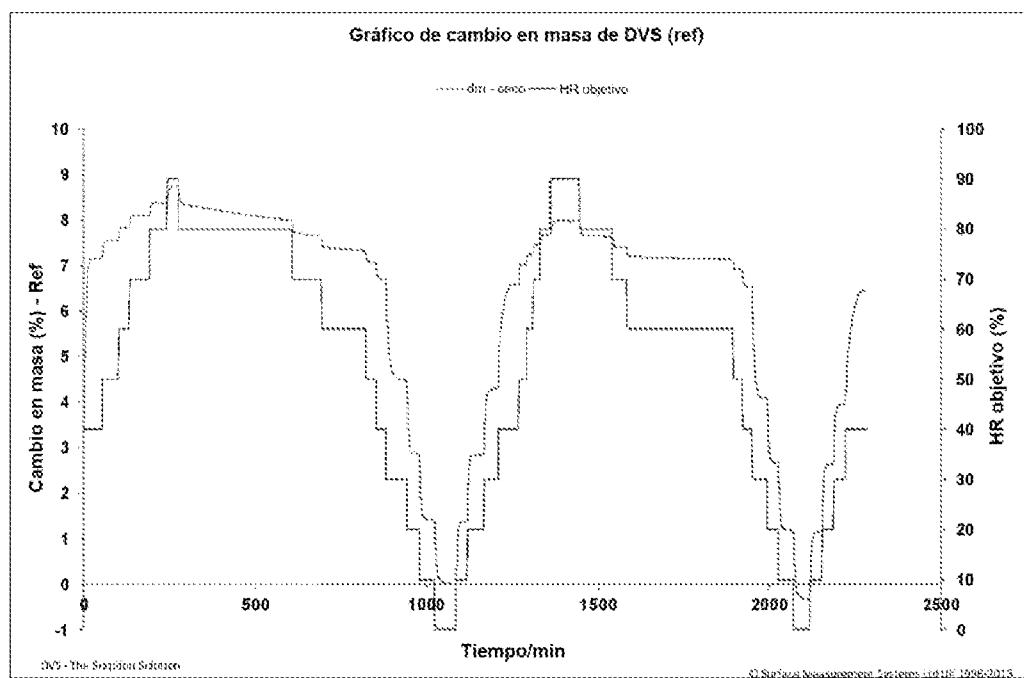


Figura 7

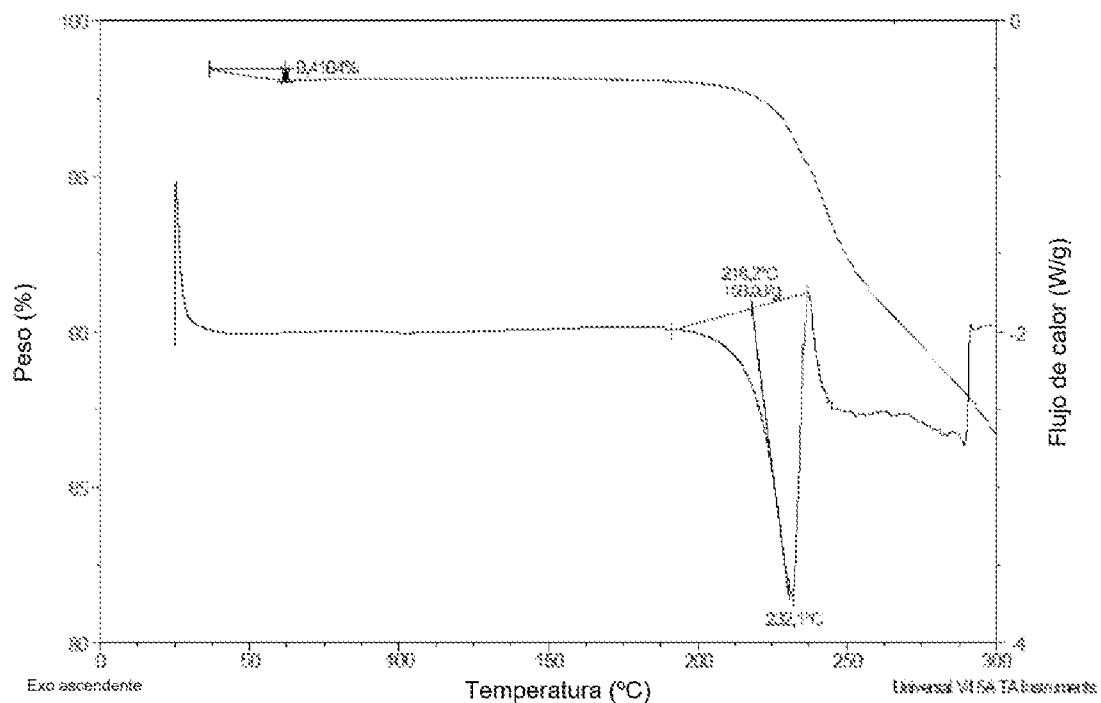


Figura 8

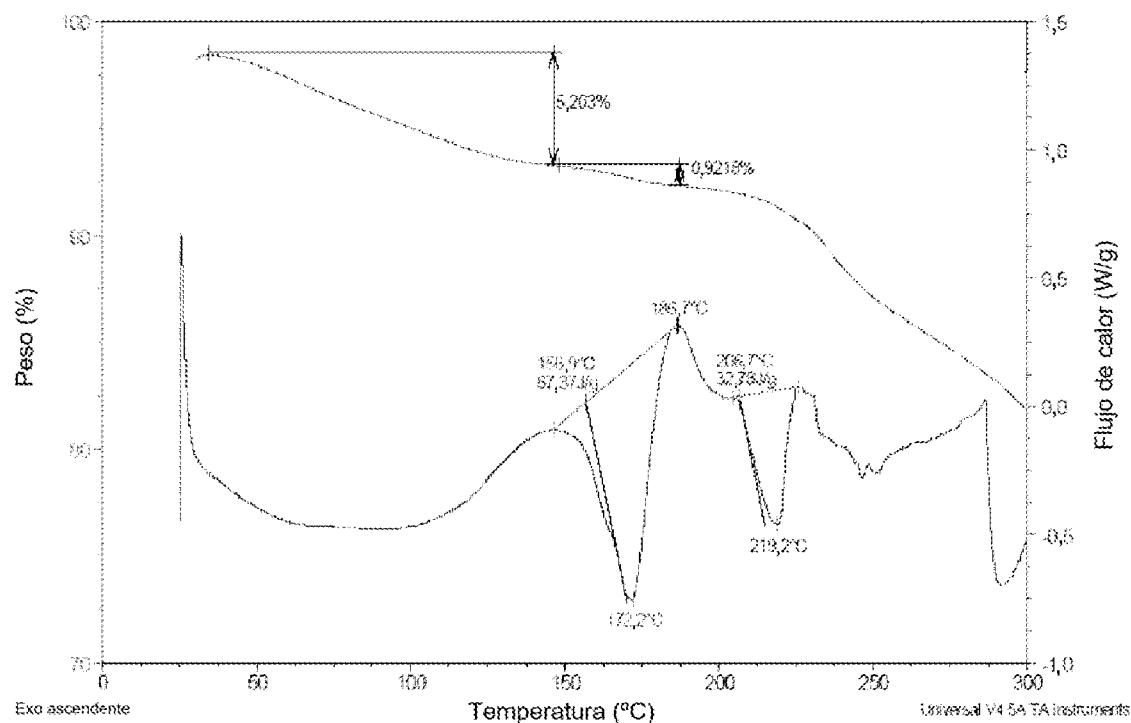


Figura 9A

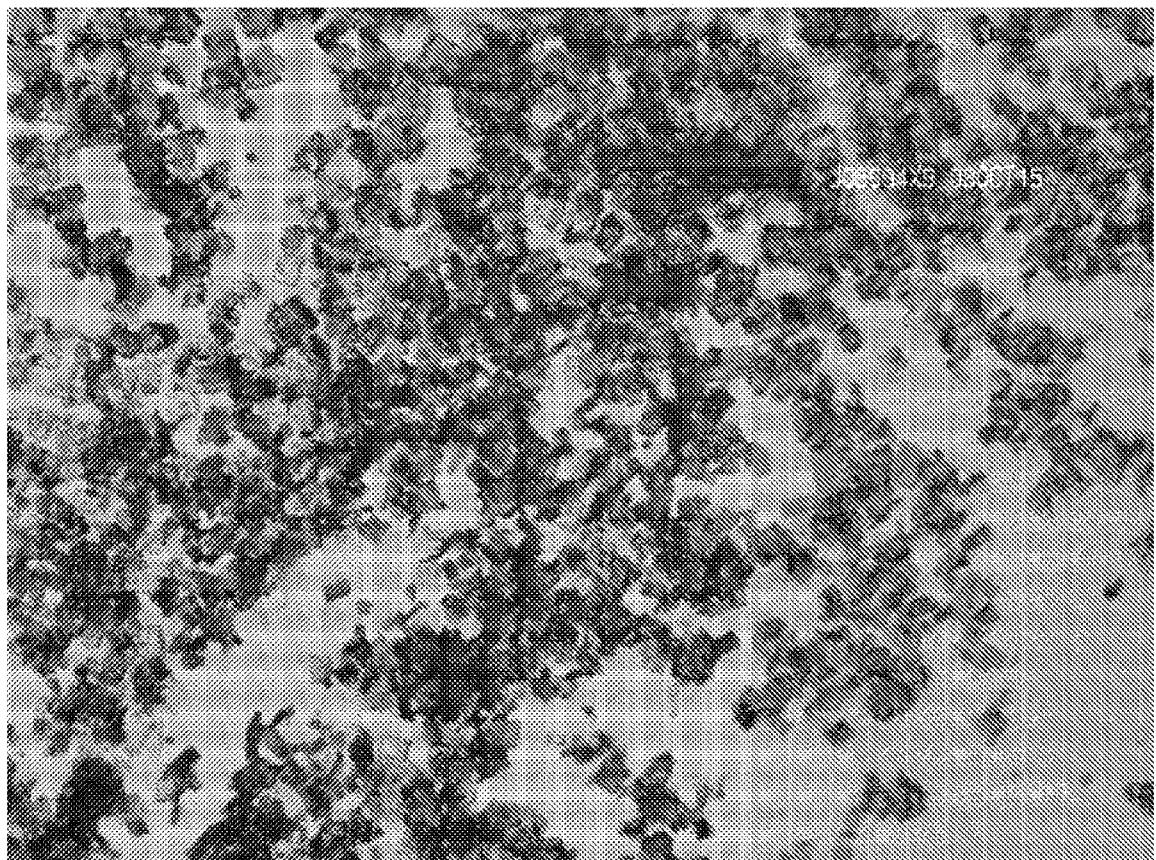


Figura 9B

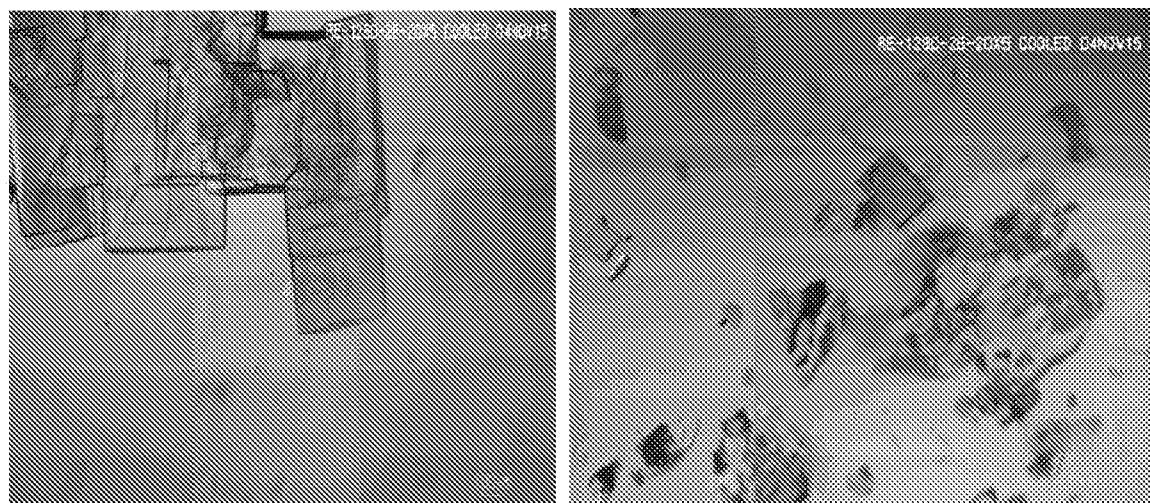


Figura 10

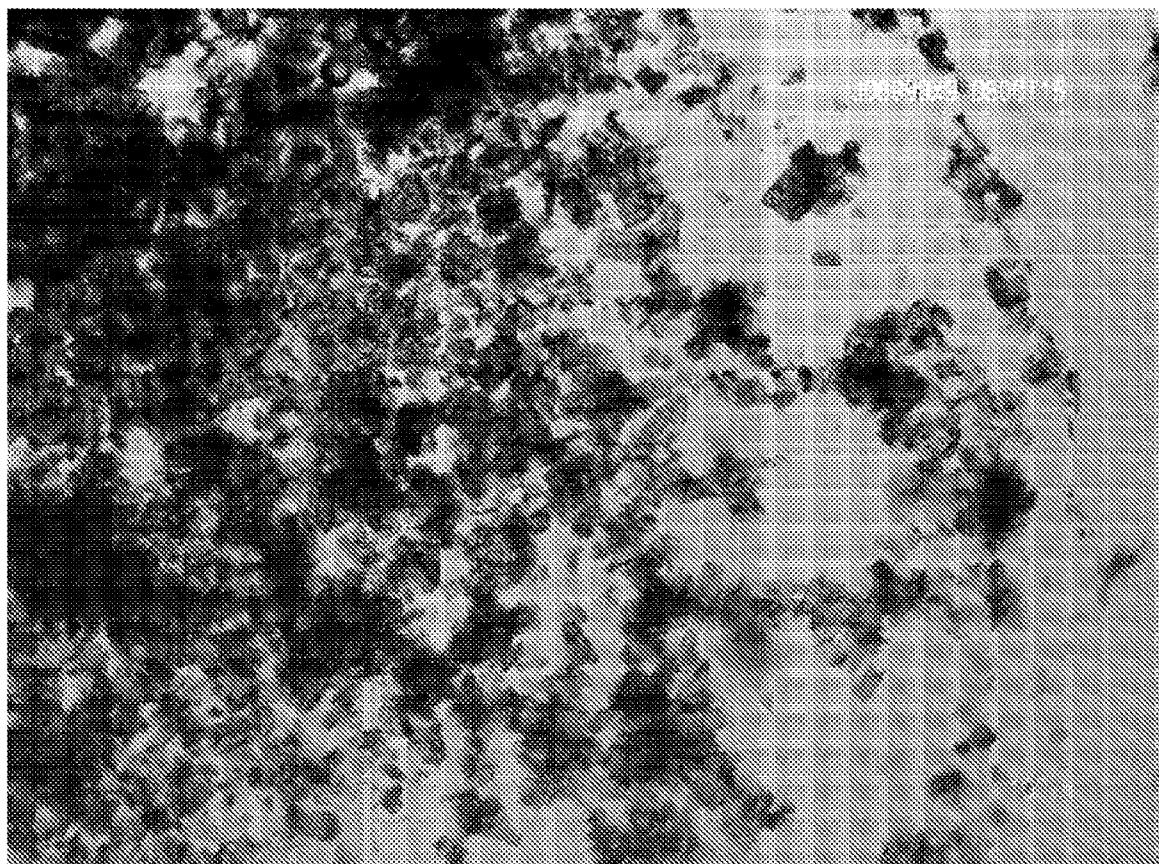


Figura 11A

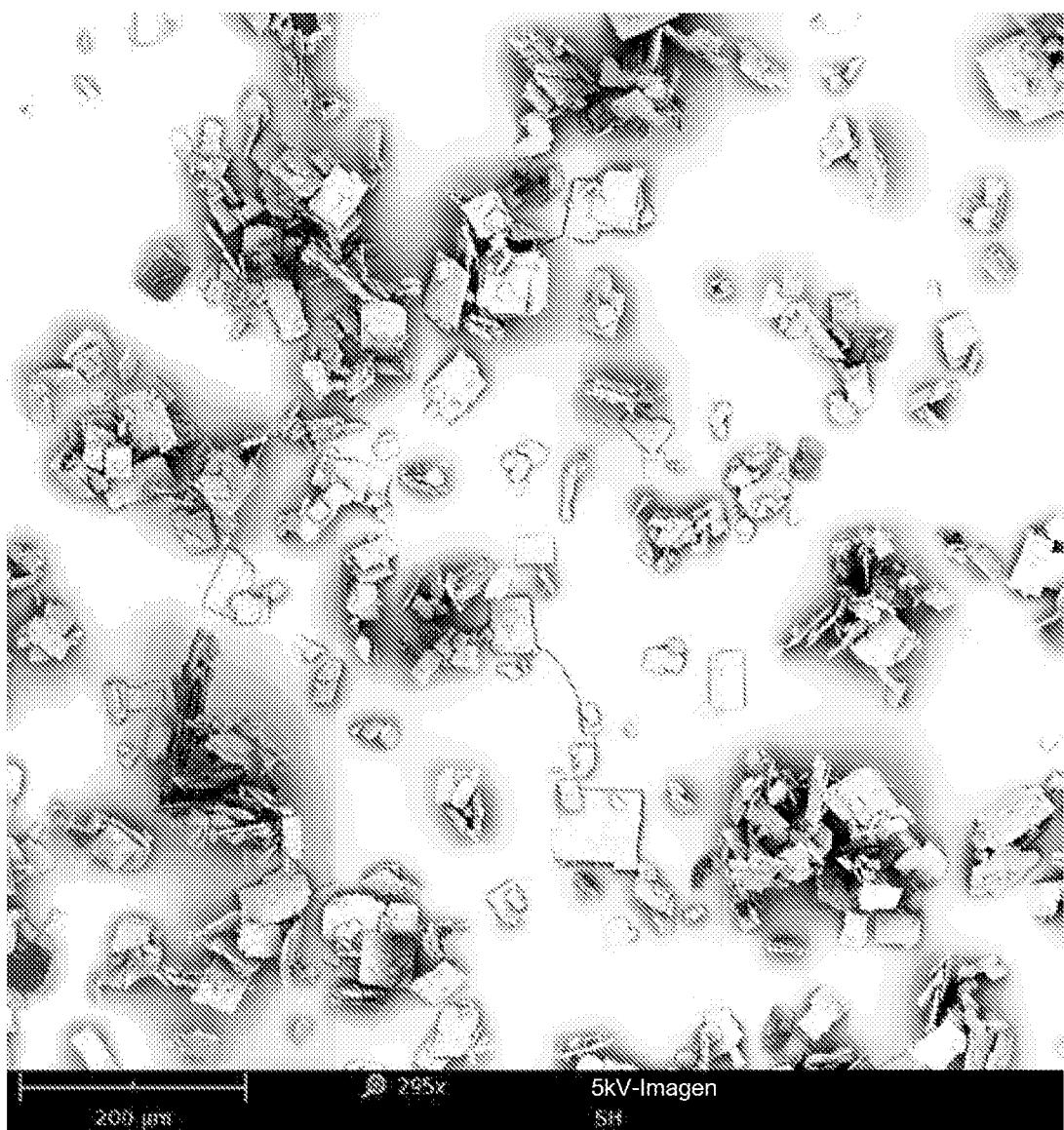


Figura 11B

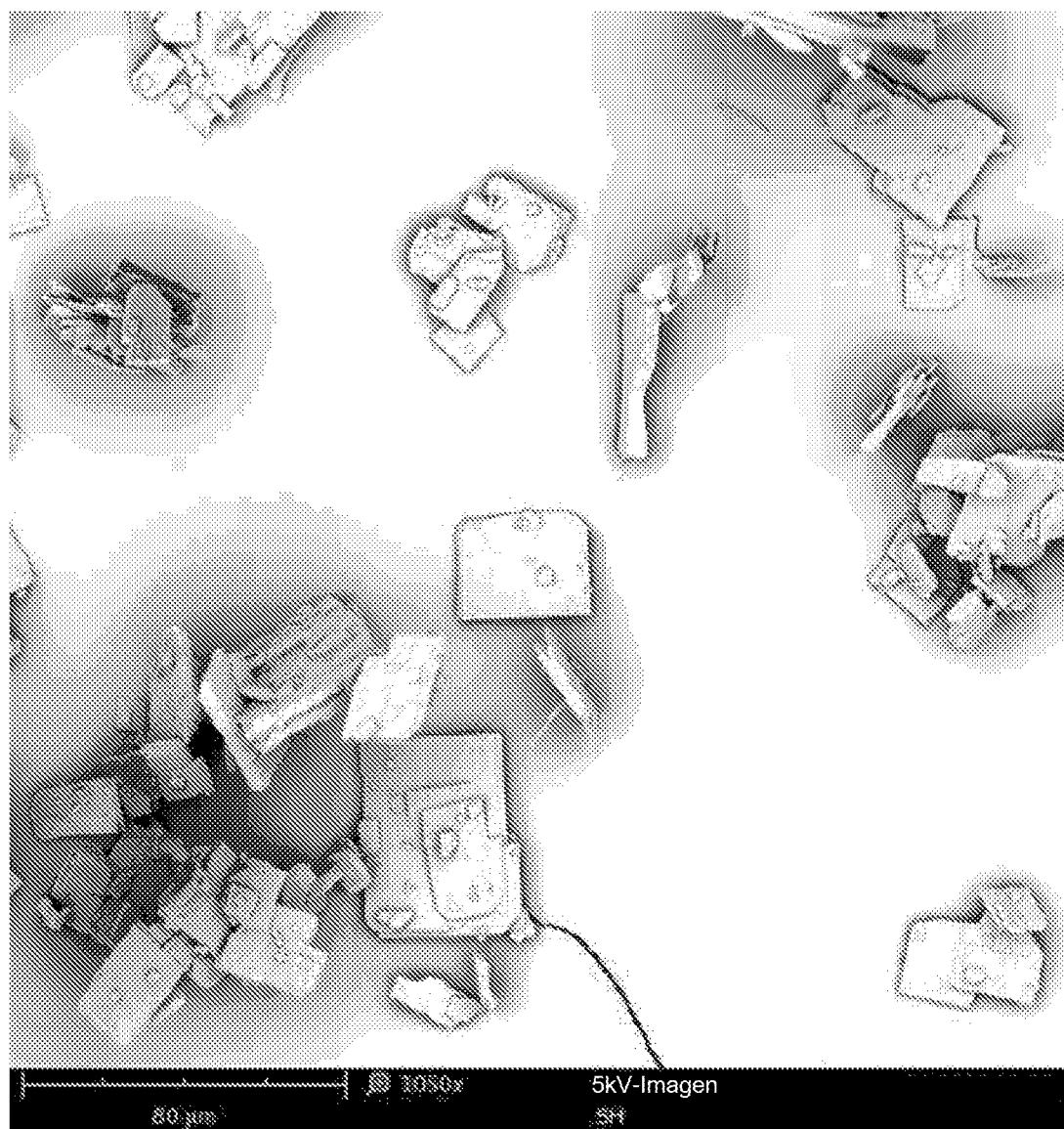


Figura 11C

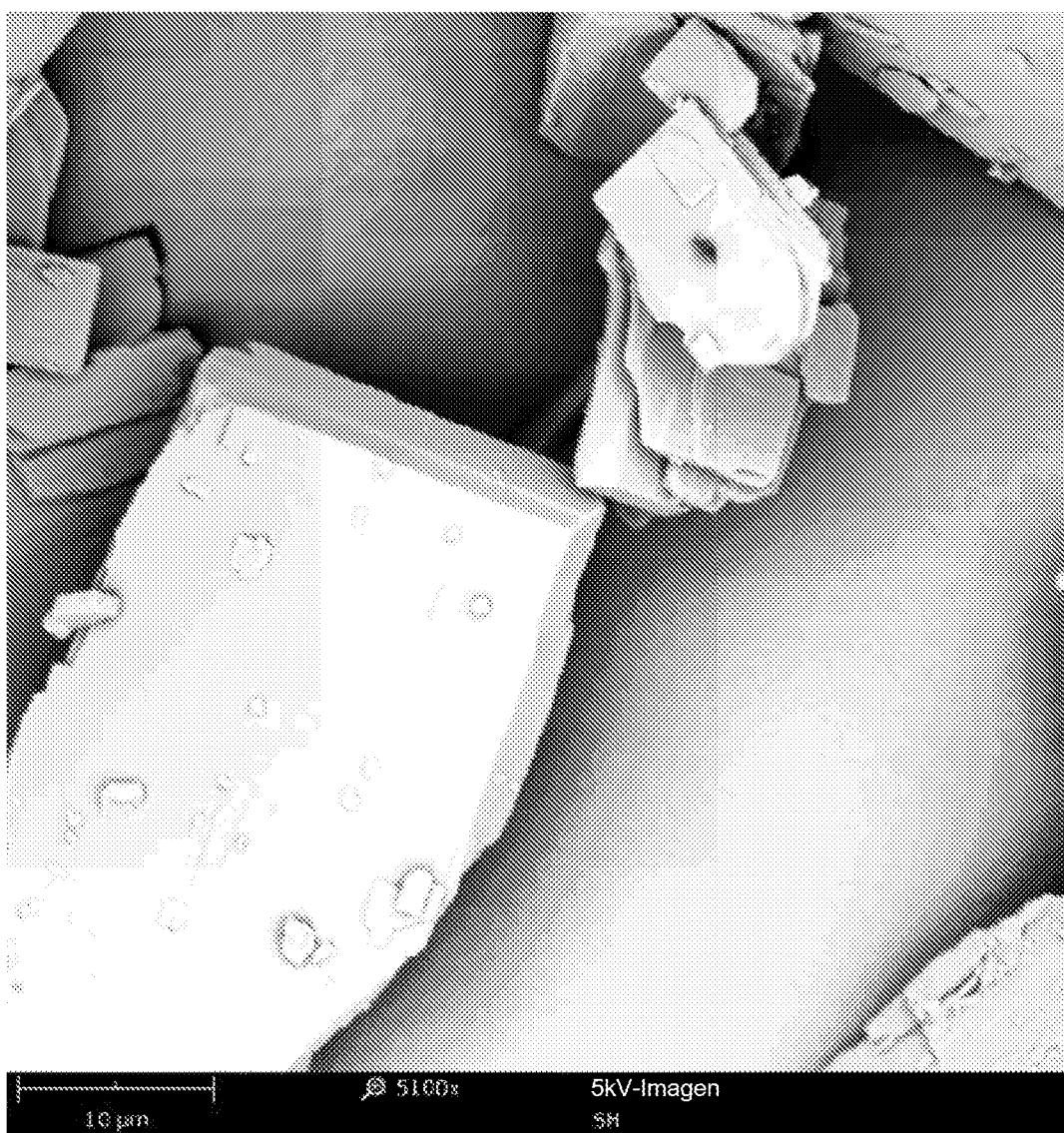


Figura 12A

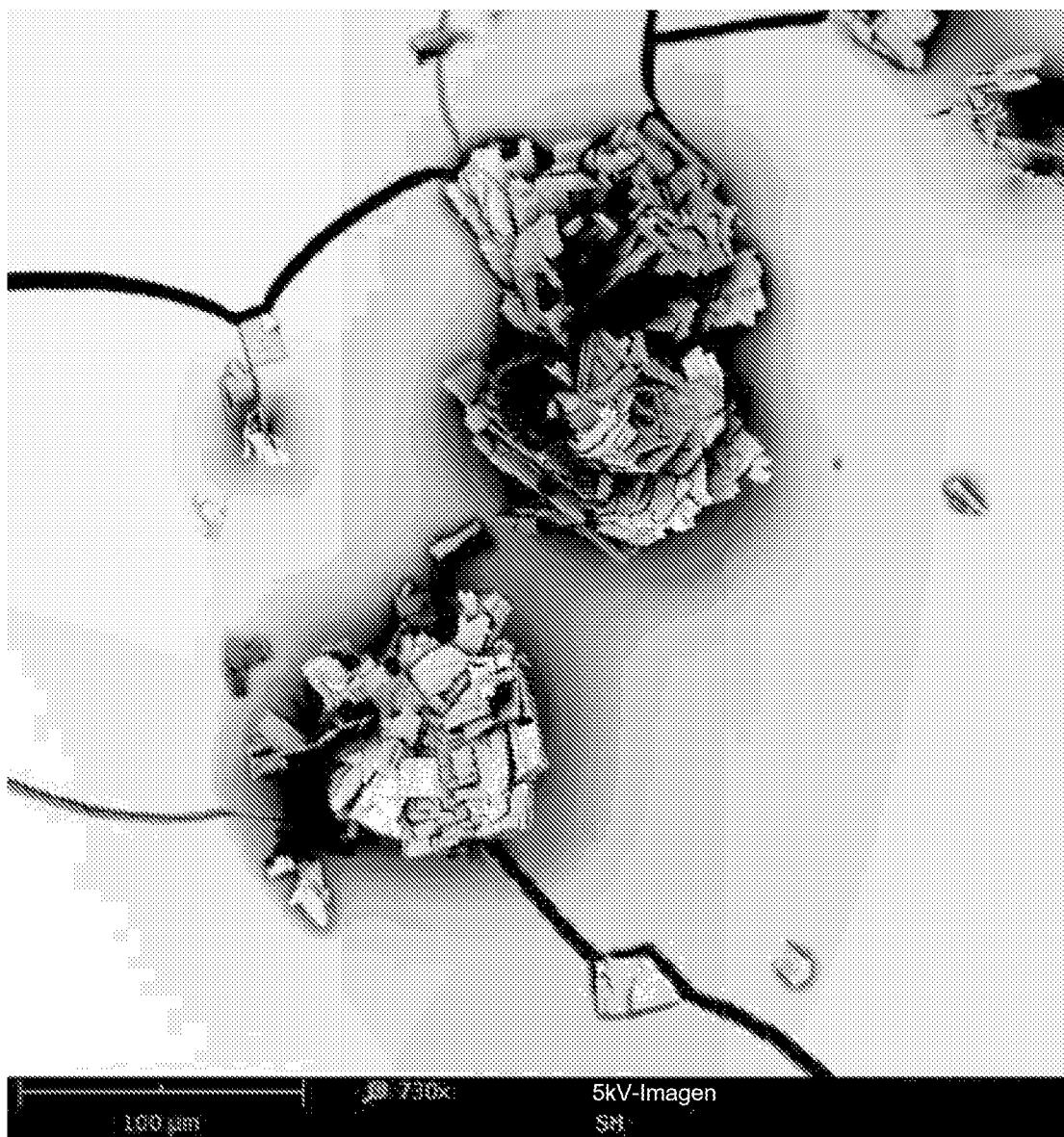


Figura 12B

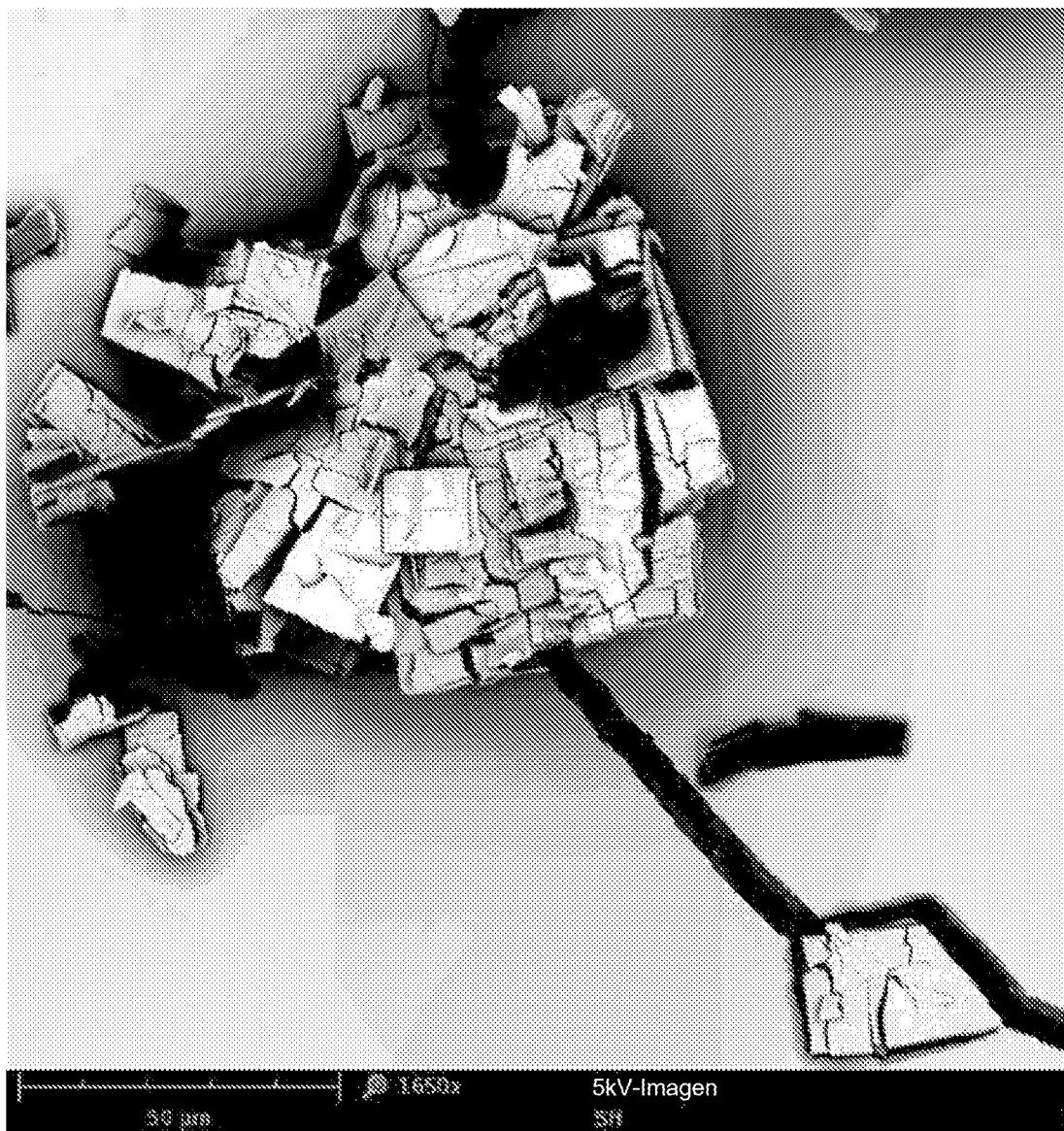


Figura 12C



Figura 13A

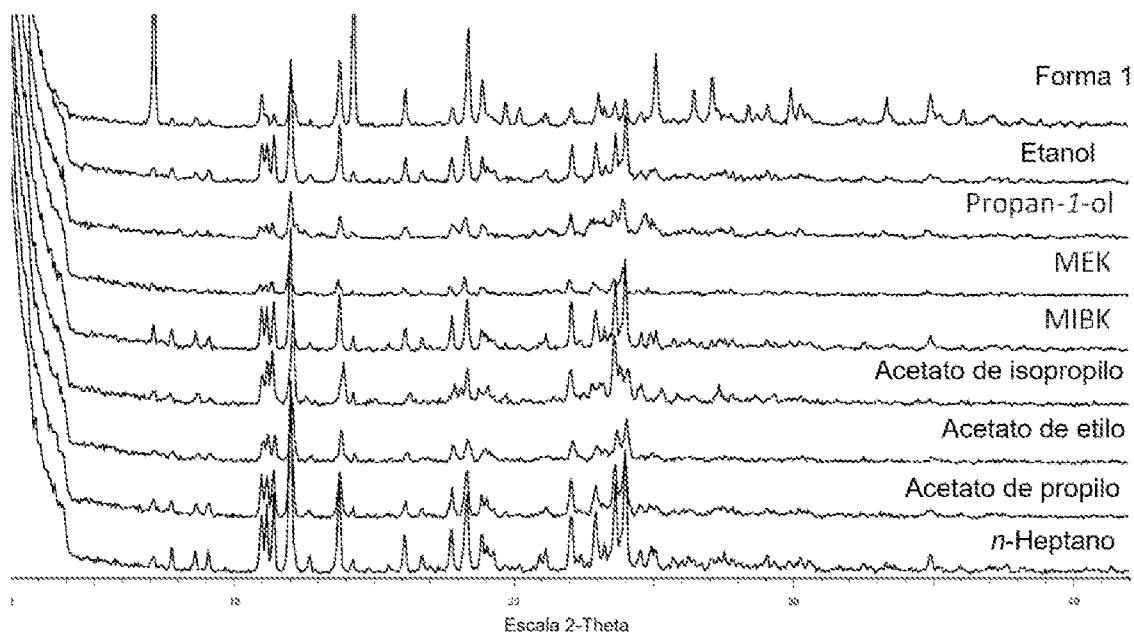


Figura 13B

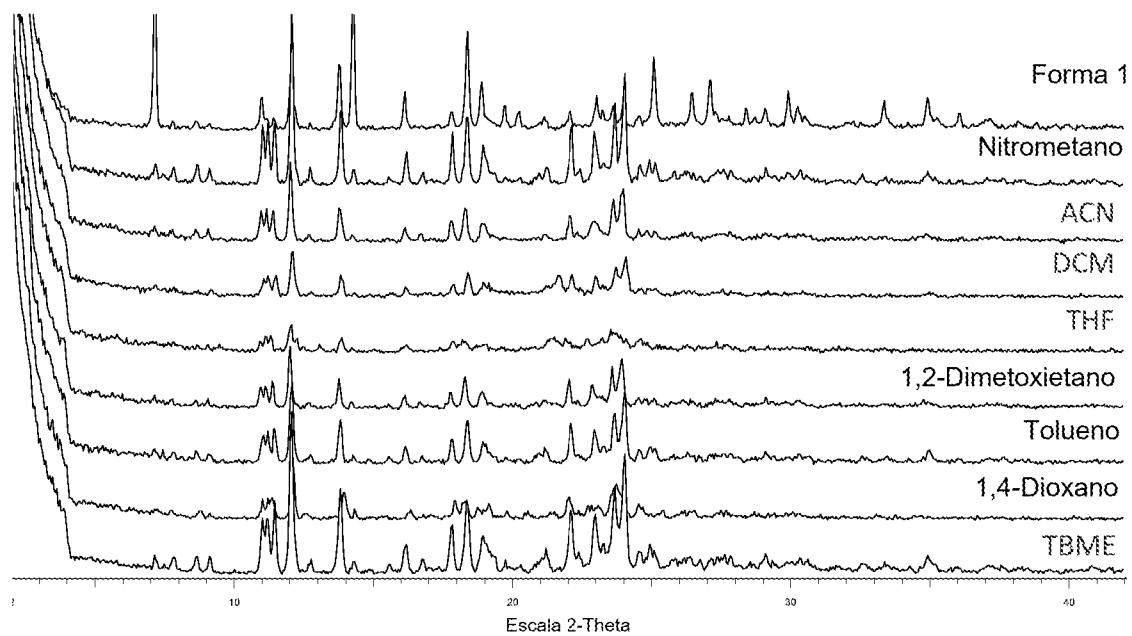


Figura 13C

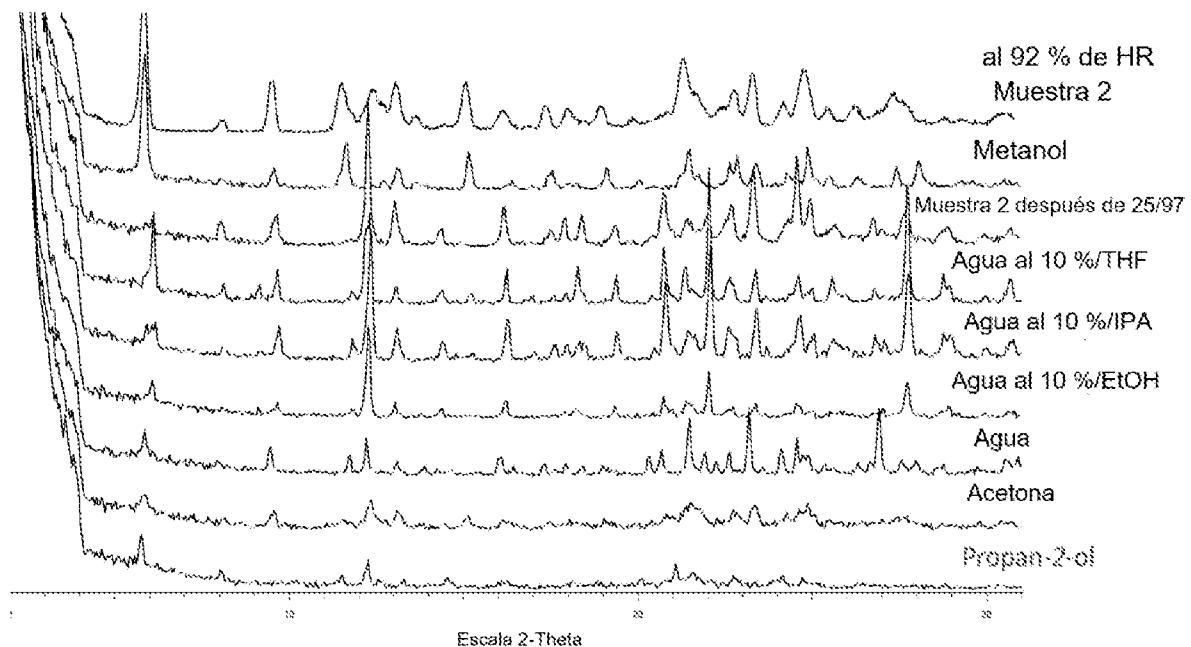


Figura 14A

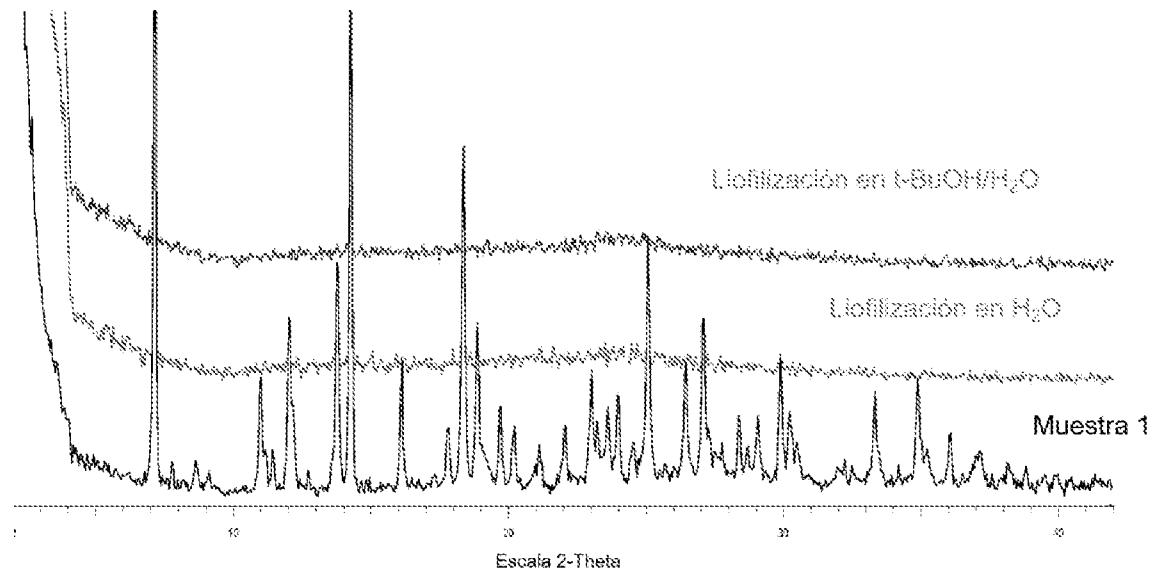


Figura 14B

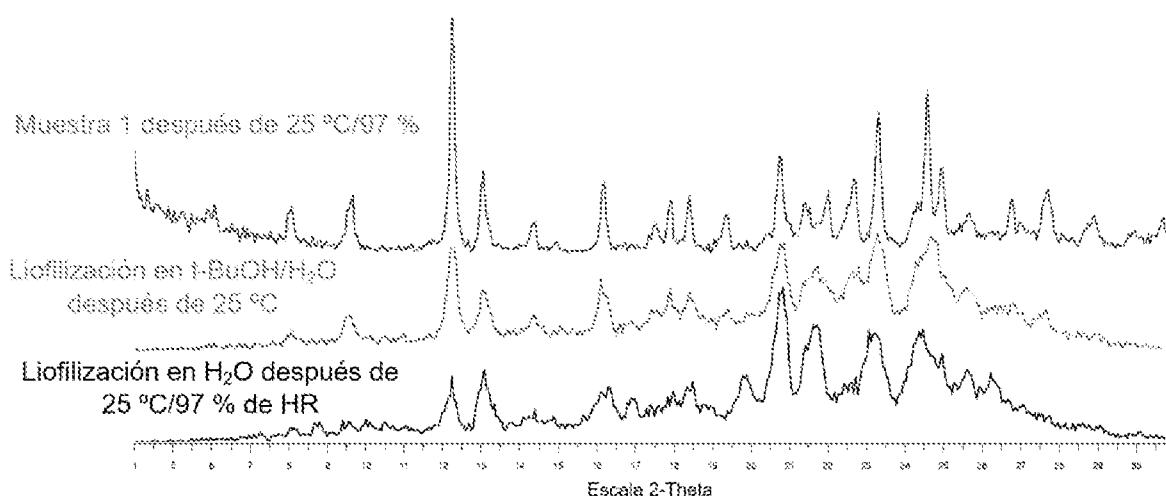


Figura 14C

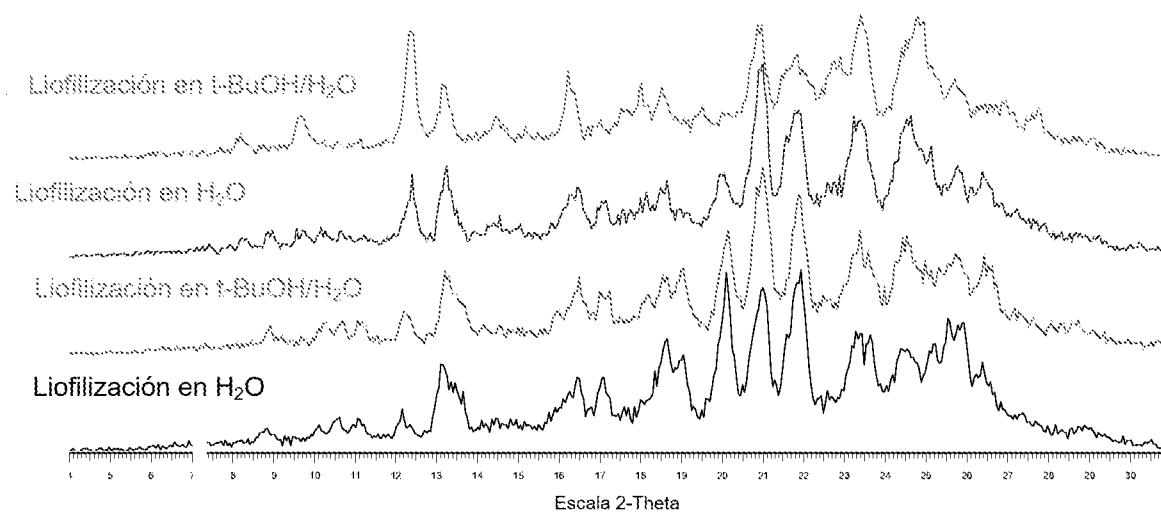


Figura 15

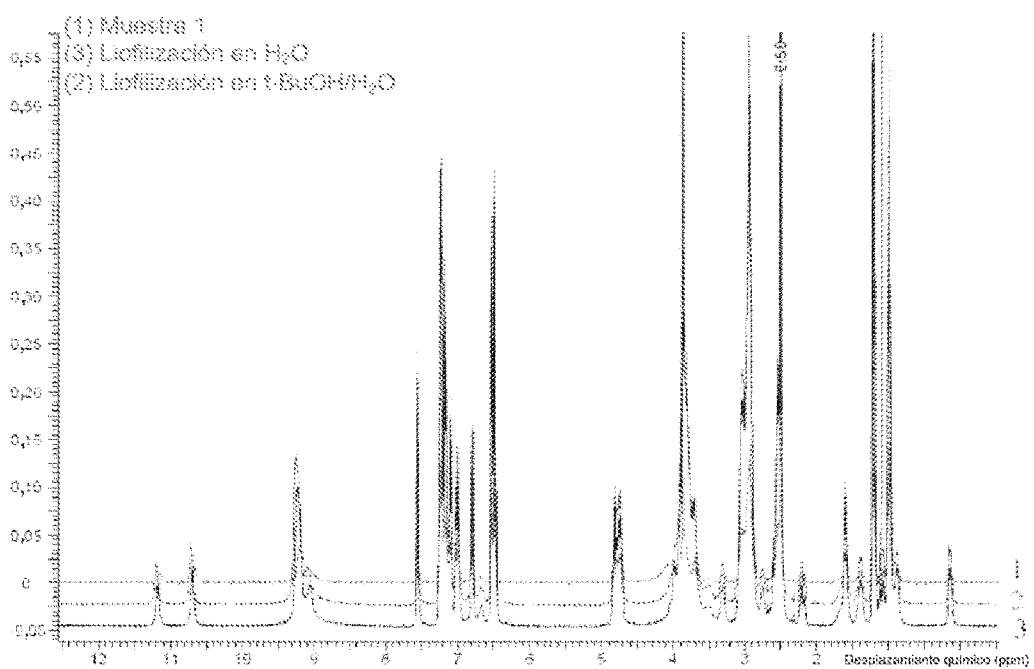


Figura 16A

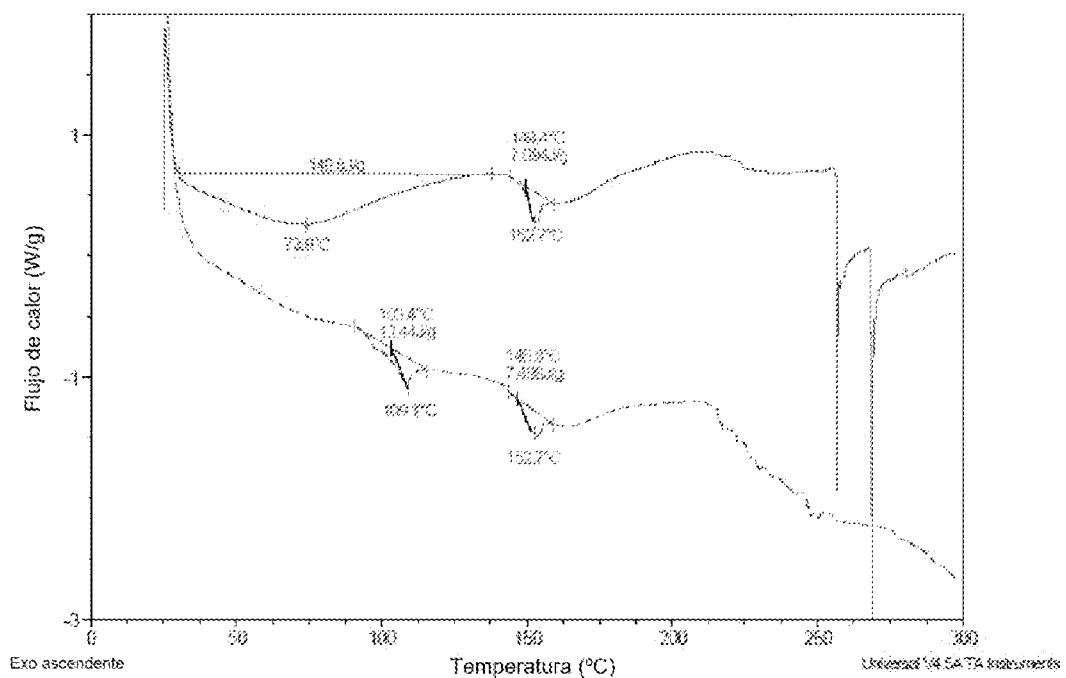


Figura 16B

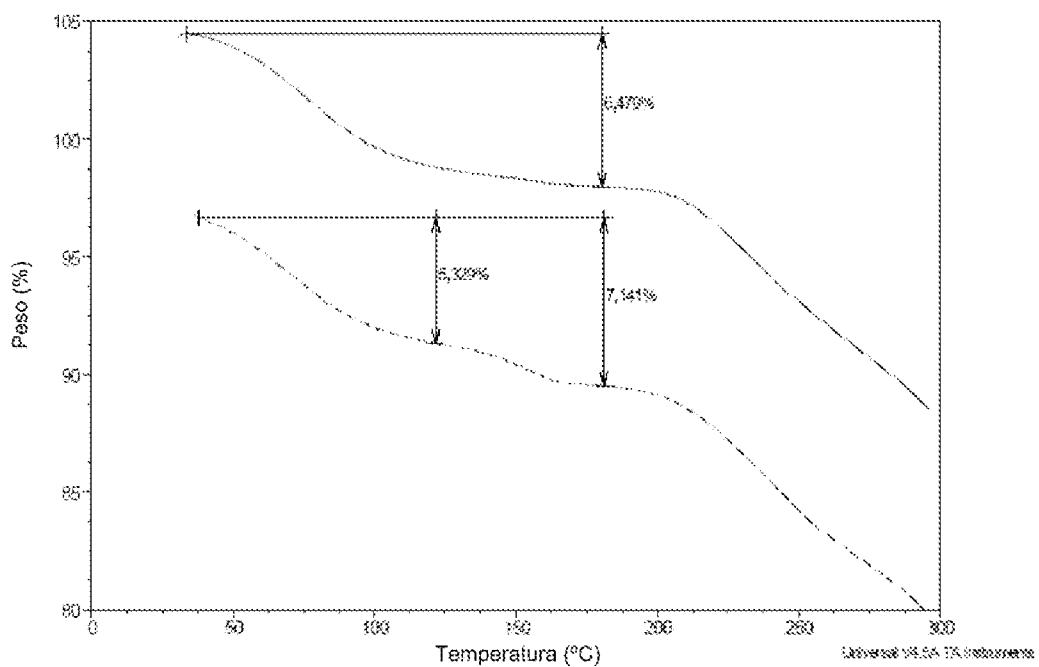


Figura 16C

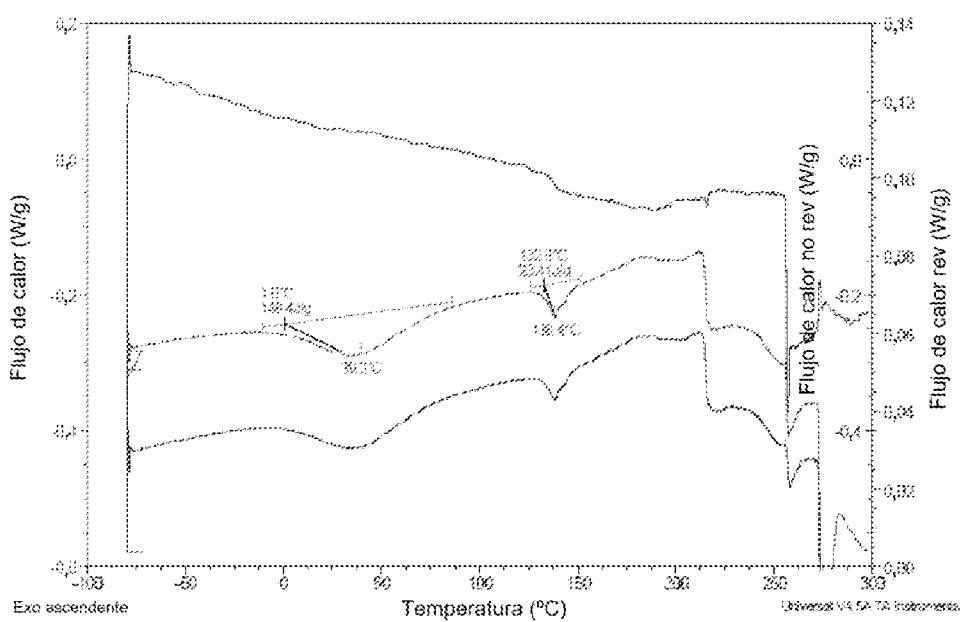


Figura 17A

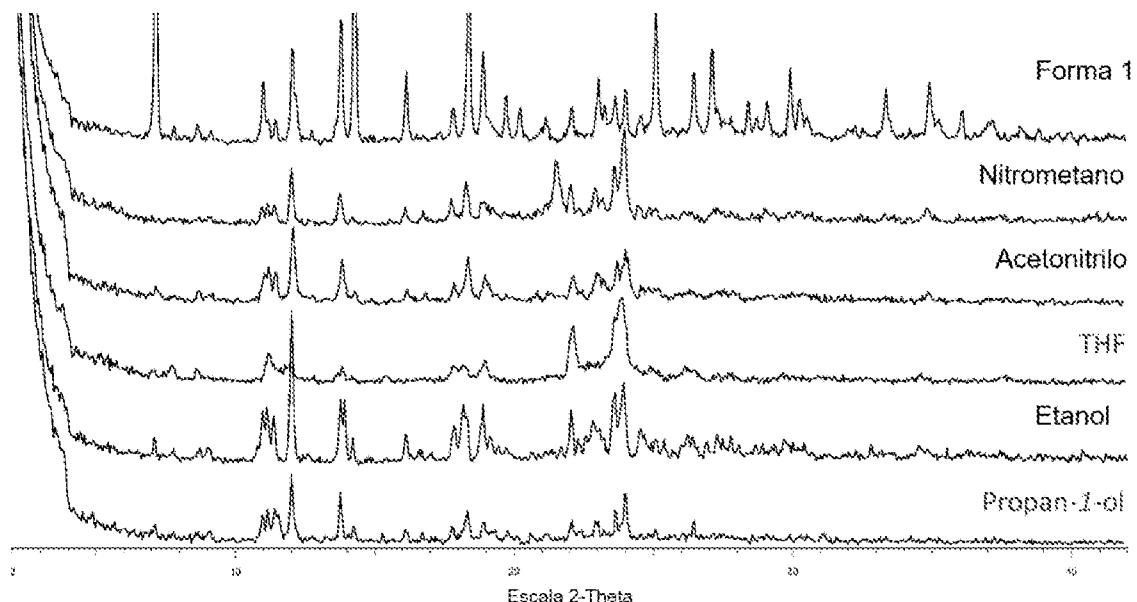


Figura 17B

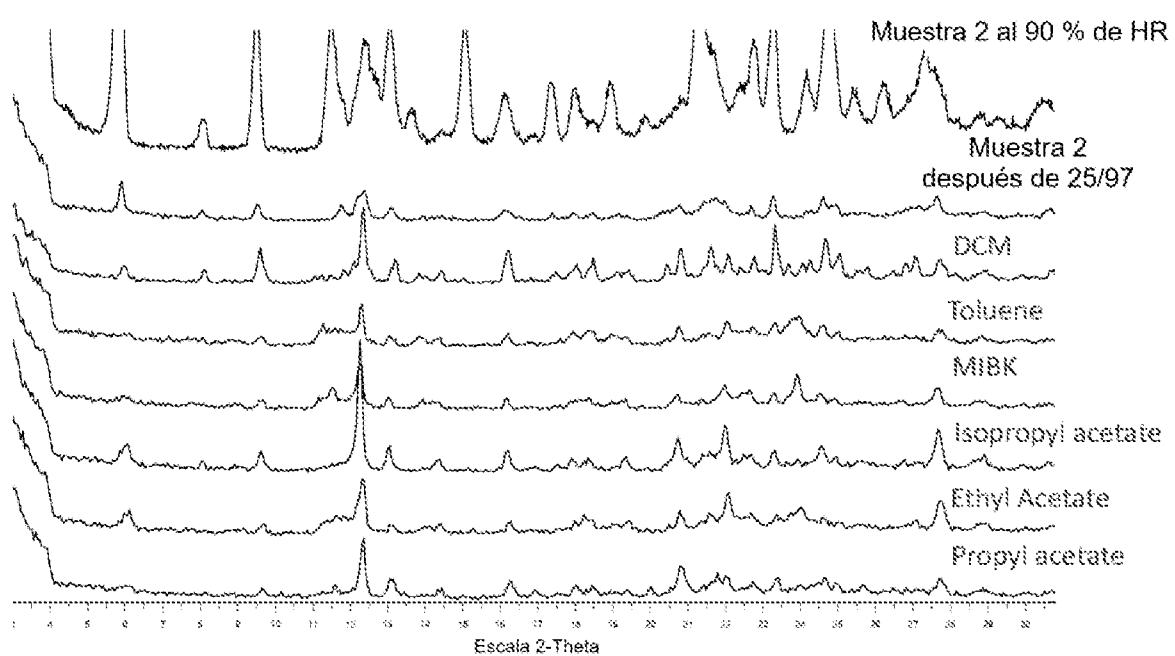


Figura 17C

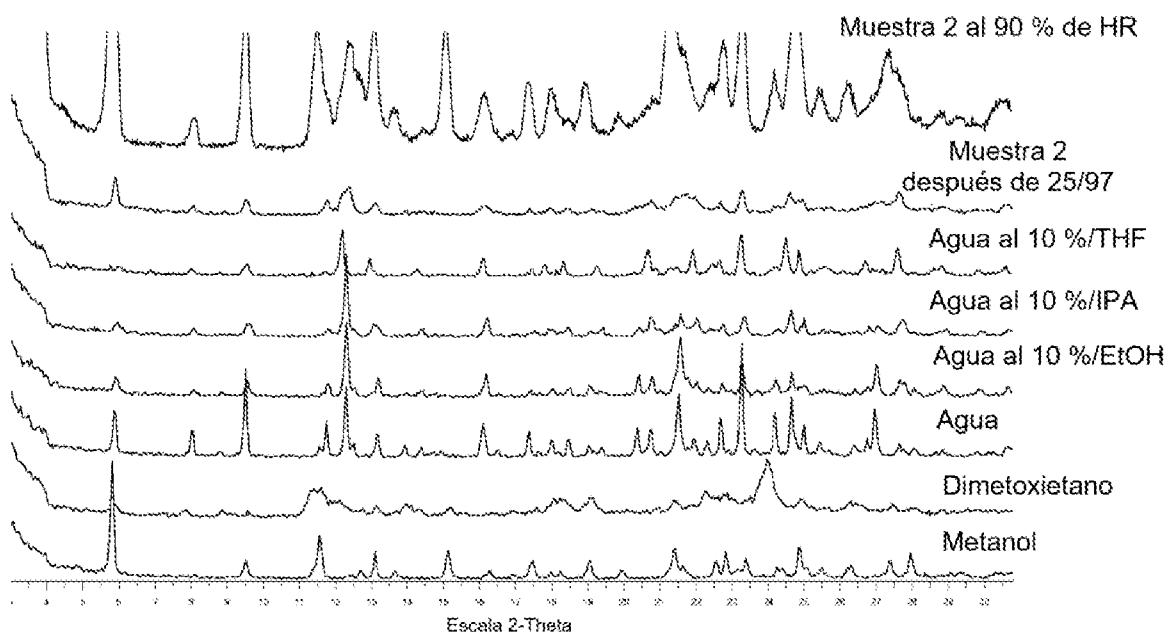


Figura 17D

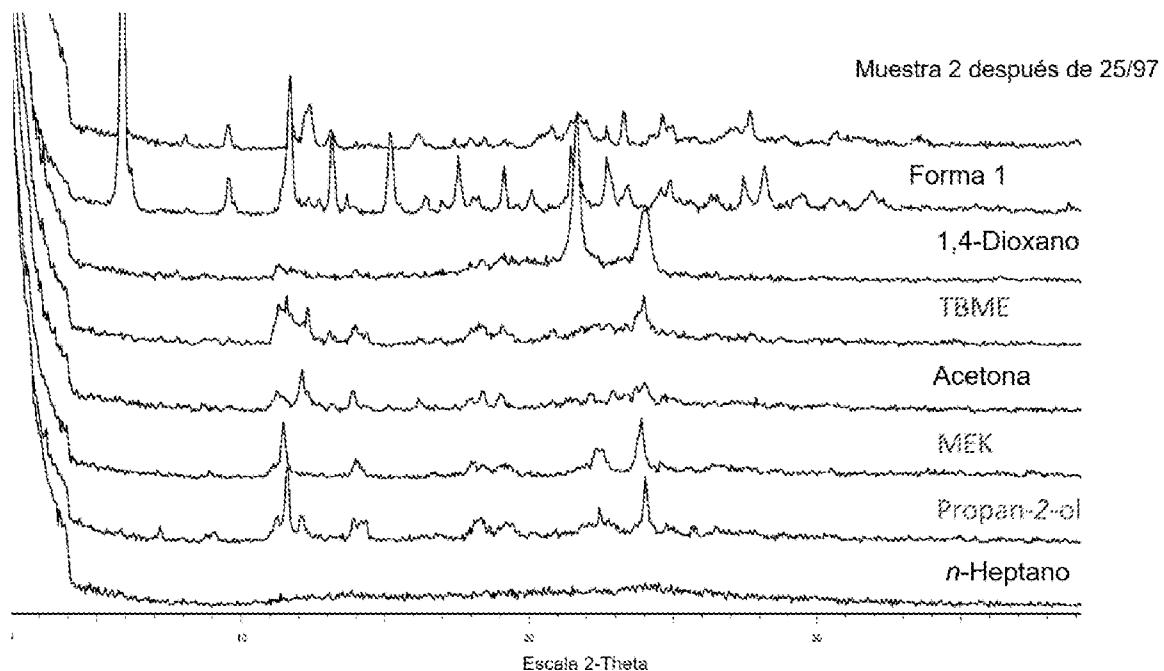


Figura 18A

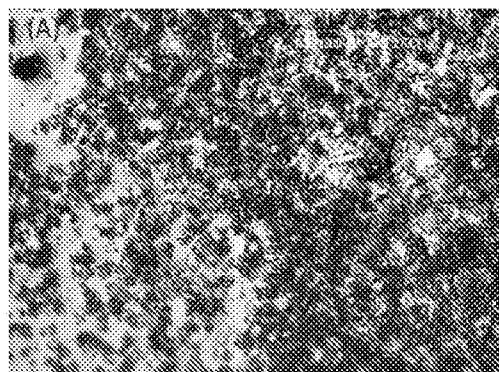


Figura 18B

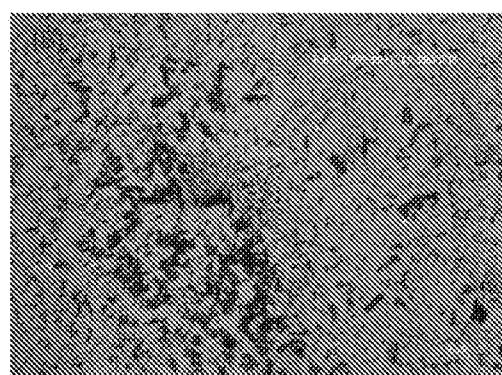


Figura 18C

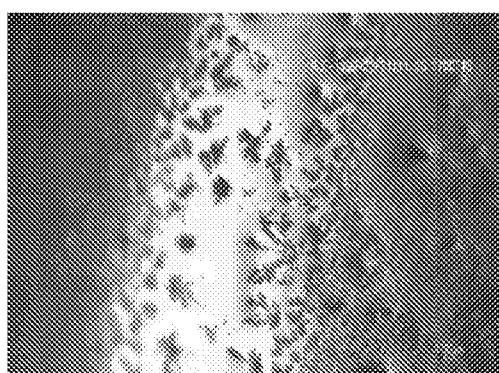


Figura 19A

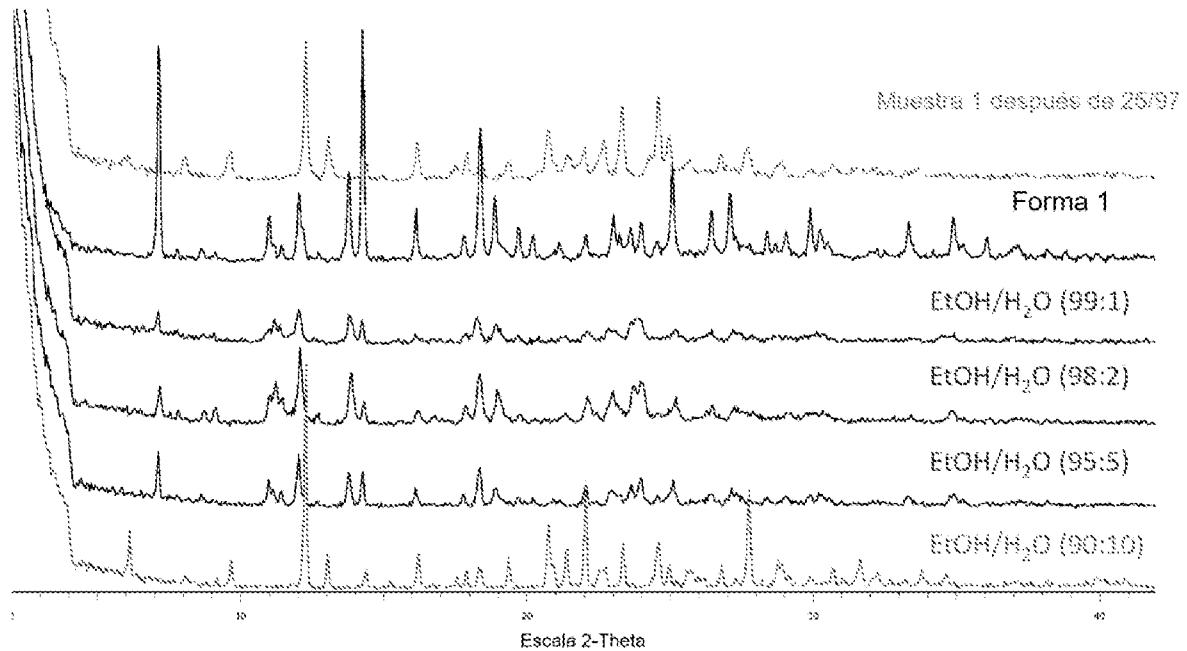


Figura 19B

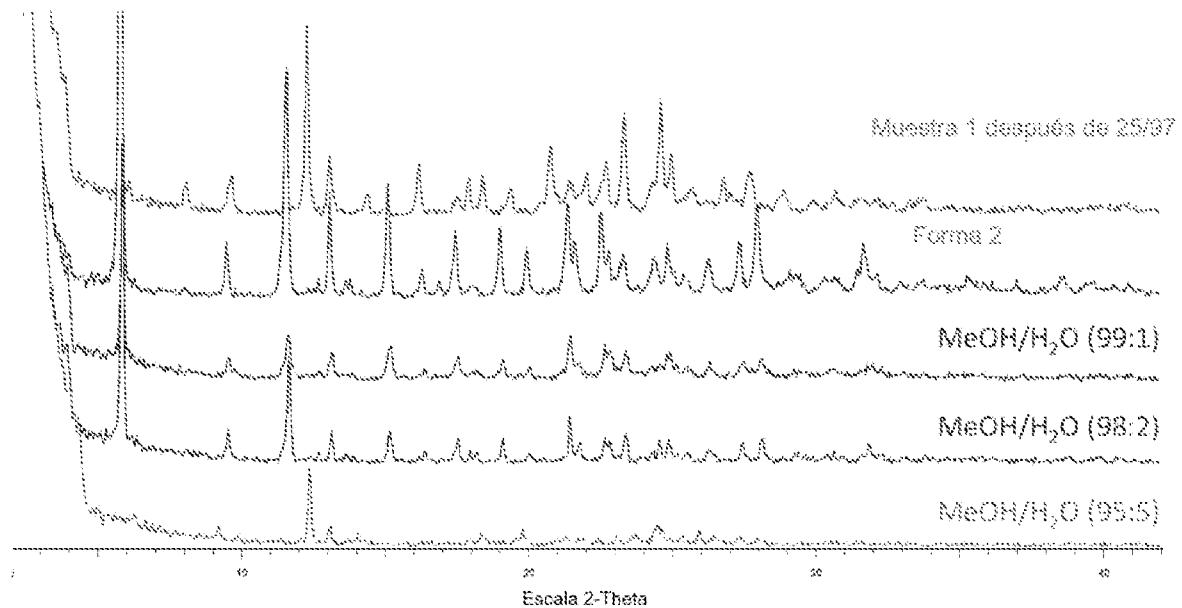


Figura 19C

