

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 947 819**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015 PCT/US2015/061194**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16081523**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015 E 15860676 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023 EP 3220916**

---

(54) Título: **Método para el tratamiento del cáncer con N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida**

(30) Prioridad:

**17.11.2014 US 201462080985 P**  
**26.05.2015 US 201562166572 P**  
**06.11.2015 US 201562251903 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.08.2023**

(73) Titular/es:

**EPIZYME, INC. (50.0%)**  
**400 Technology Square, 4th Floor**  
**Cambridge, MA 02139, US y**  
**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**KEILHACK, HEIKE;**  
**TRUITT, BRETT;**  
**SUZUKI, YUTA;**  
**MURASE, TSUKASA y**  
**SHIKATA, FUTOSHI**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 947 819 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

Método para el tratamiento del cáncer con N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

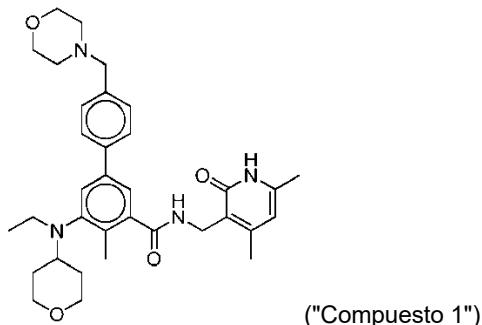
## Antecedentes de la invención

- 5 EZH2, una histona metiltransferasa, se ha asociado con varios tipos de cáncer. Específicamente, se encuentran mutaciones y/o hiperactividad de EZH2 en una variedad de cánceres, tales como linfomas, leucemias y cáncer de mama. Existe una necesidad constante de nuevos agentes como inhibidores de EZH2 para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- 10 El documento WO 2014/100080A1 describe un método para tratar el cáncer y los síndromes precancerosos en un mamífero y combinaciones útiles en dicho tratamiento.

## Sumario de la invención

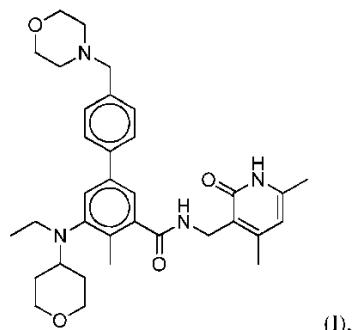
La presente invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el agente terapéutico es  
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-  
[1,1'-bifenil]-3-carboxamida:



- 20 o su sal, o una combinación de los mismos, y en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y una combinación de los mismos.

- 25 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido, linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27). El método comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 30 en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración a dicho sujeto. Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto de Fórmula (I)", "Compuesto 1" y "EPZ-6438" se refieren todas al mismo compuesto y pueden usarse indistintamente.

- Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438).
- 5 Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).
- 10 Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, p. ej., de aproximadamente 2.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438.
- 15 Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.
- 20 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un AUC (0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.
- 25 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración al sujeto.
- 30 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un AUC (0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.
- 35 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).
- 40 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 9 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438).
- 45 Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).
- 50 Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, p. ej., de aproximadamente 2.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un Tmáx. medio de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

5 Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un AUC (0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.

10 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido, linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración a un sujeto humano.

20 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC (0-12) media bioequivalente a un AUC (0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 9 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml después por cada 1 mg de EPZ-6438).

25 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).

30 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única que proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, p. ej., de aproximadamente 2.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438.

35 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un AUC(0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración a un sujeto humano.

40 La presente invención también se relaciona con una formulación farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico es el Compuesto 1, una sal del mismo y una combinación de los mismos, y la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 35-65 % en peso del Compuesto 1. En determinadas realizaciones, la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 1-99 % en peso, 10-90 %, 20-80 %, 30-70 % o 35-65 % en peso del Compuesto 1. En determinadas realizaciones, la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente el 50 % en peso 55 % en peso o el 60 % en peso del Compuesto 1. En una realización, la formulación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria sólida. En una realización, la formulación farmacéutica es una formulación de dosificación unitaria oral. En una realización, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido.

45 La presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico (p. ej., el Compuesto 1 o una de sus sales, o una combinación de los mismos) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y una combinación de los mismos. En una realización, los excipientes se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica o croscarmelosa sódica, y una combinación de los mismos. En una realización, los excipientes se seleccionan de glicolato de almidón sódico

o carmelosa y una combinación de los mismos. En una realización, la formulación farmacéutica sólida incluye además lactosa, hidroxipropilcelulosa o estearato de magnesio o una combinación de los mismos.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico y medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico, en la que el agente terapéutico se selecciona del Compuesto 1, una de sus sales y una de sus combinaciones.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de elaboración de la formulación o composición farmacéutica divulgada en el presente documento. El proceso incluye a) mezclar un agente terapéutico, un diluyente, un desintegrante y/o un lubricante para formar una primera mezcla, en la que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, una sal del mismo y una combinación del mismo. El proceso incluye opcionalmente una o más de las siguientes etapas:

b) añadir una solución acuosa, o una solución a base de disolvente orgánico (p. ej., IPA, EtOH, etc.), o una mezcla orgánica/acuosa (p. ej., EtOH:agua 1:1) que comprende un aglutinante a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;

c) granular la segunda mezcla para formar granulados húmedos;

d) secar los granulados húmedos para formar granulados secos;

e) selección por tamaño de los granulados secos para obtener granulados clasificados por tamaño;

f) mezclar los granulados clasificados por tamaño con un lubricante y un segundo desintegrante para formar una tercera mezcla;

g) comprimir la tercera mezcla para formar comprimidos; y

h) aplicar una suspensión de recubrimiento a los comprimidos para generar comprimidos recubiertos con película.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar la formulación farmacéutica divulgada en el presente documento. El proceso incluye a) mezclar un agente terapéutico, un diluyente y un desintegrante para formar una primera mezcla, en el que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, una sal del mismo y una combinación del mismo. El proceso incluye opcionalmente una o más de las siguientes etapas:

b) granular la primera mezcla hasta granulados secos;

e) selección por tamaño de los granulados secos;

f) mezclar los granulados clasificados por tamaño con un lubricante y un segundo desintegrante para formar una tercera mezcla;

g) comprimir la tercera mezcla para formar comprimidos; y

h) aplicar una suspensión de recubrimiento a los comprimidos para generar comprimidos recubiertos con película.

Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Las referencias citadas en el presente documento no se admiten como estado de la técnica de la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores se pueden combinar con cualquier otro aspecto o realización.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

#### Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1A y 1B son gráficos de concentración en plasma media de EPZ-6438 frente a perfiles de tiempo después de la administración dos veces al día de EPZ-6438: (A) en el día 1 y (B) en el día 15.

La Fig. 2 es un gráfico de la relación molar de exposición media de metabolito con respecto al original (ER-897387/EPZ-6438) después de una dosis única (Día 1) y dosis múltiples (Día 15) dos veces al día.

La Fig. 3A es un gráfico del cambio tumoral máximo frente a la dosis y la Fig. 3B es un gráfico del cambio tumoral máximo frente a la exposición en estado estacionario (día 15).

La Fig. 4 es un diagrama que muestra el porcentaje medio de células teñidas positivas para H3K27Me3 en muestras de biopsia de piel (C1D1 = ciclo 1, día 1 antes de la dosis inicial; C2D1 = ciclo 2, día 1).

La Fig. 5 es un gráfico del cambio porcentual desde la línea base en células teñidas positivas para H3K27Me3 en biopsia de piel frente a la dosis de EPZ-6438.

La Fig. 6 es un gráfico del cambio tumoral porcentual máximo frente al cambio porcentual desde la línea base en células teñidas positivas para H3K27Me3 en biopsia de piel.

La Fig. 7 es un gráfico que muestra la correlación entre el cambio porcentual desde la línea base en células teñidas positivas para H3K27Me3 en muestras de biopsia de piel y la exposición a EPZ-6438. (La línea representa un ajuste a un modelo PK/PD inhibitorio).

La Fig. 8 es un diagrama de flujo de una realización del proceso de fabricación de comprimidos de EPZ-6438 recubiertos con película.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de comprimidos de EPZ-6438 de 50 mg, 100 mg y 200 mg (n=6, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), tampón de acetato de pH 4.5, 900 ml, 50 rpm.

La Fig. 10 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los comprimidos de EPZ-6438 de 50 mg, 100 mg y 200 mg (n=6, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), HCl 0.1 N, 900 ml, 50 rpm.

5 La Fig. 11 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de diferentes formulaciones de EPZ-6438 (n=2, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), HCl 0.1 N, 900 ml, 50 rpm.

10 La Fig. 12 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de diferentes formulaciones de EPZ-6438 (n=2, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), HCl 0.1 N, 900 ml, 50 rpm.

La Fig. 13 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de diferentes formulaciones de EPZ-6438 (n=2, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), tampón de acetato de pH 4.5, 900 ml, 50 rpm.

15 La Fig. 14 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de diferentes formulaciones de EPZ-6438 (n=2, promedio), método de paleta (aparato 2 de la USP<711>), tampón de acetato de pH 4.5, 900 ml, 50 rpm.

La Fig. 15A es una serie de gráficos de la concentración en plasma media de EPZ-6438 frente a los perfiles de tiempo después de la administración dos veces al día de EPZ-6438 en el día 1 y en el día 15.

15 La Fig. 15B es una serie de imágenes que demuestran la farmacodinámica de EPZ-6438 en la piel.

La Fig. 15C es un gráfico que demuestra la correlación entre la inhibición de la metilación de histonas y la exposición a EPZ-6438.

Las Figs. 16A-16F son una serie de gráficos o imágenes de un análisis de imagen avanzado de la trimetilación de H3K27 en la piel de sujetos que recibieron dosis con el inhibidor de EZH2 Tazemetostat.

## 20 Descripción detallada de la invención

Las histonas metiltransferasas (HMT) juegan un papel crucial en la regulación de la expresión génica. En particular, las HMT están implicadas en la regulación de la división celular y de la diferenciación celular. Las HMT median la metilación de histonas asociadas con genes particulares. Dependiendo de los residuos de aminoácidos que estén metilados, el evento de metilación puede señalar un evento de silenciamiento o un evento de activación para el gen asociado. Los ejemplos de una marca de silenciamiento incluyen la trimetilación de H3K27; mientras que la trimetilación de H3K4 da como resultado una señal de activación de genes. Muchos reguladores de puntos de control del ciclo celular y genes supresores de tumores existen en un estado "bivalente", en el que estos contienen modificaciones de histonas activadoras (p. ej., H3K27me3) y modificaciones de histonas supresoras (p. ej., H3K4me3). Los genes en un estado bivalente están preparados para sufrir activación o supresión dependiendo de factores externos. EZH2 regula los genes bivalentes implicados en la diferenciación y maduración de las células B, incluidos CDKN1, PRDM1 e IRF4.

EZH2 es una histona metiltransferasa que es la subunidad catalítica del complejo PRC2 que cataliza la monometilación a través de la trimetilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3-K27). La trimetilación de la histona H3-K27 es un mecanismo para suprimir la transcripción de genes específicos próximos al sitio de modificación de la histona. Se sabe que esta trimetilación es un marcador de cáncer con una expresión alterada en el cáncer, como el cáncer de próstata (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2003/0175736). Otros estudios proporcionaron evidencia de un vínculo funcional entre la expresión desregulada de EZH2, la represión transcripcional y la transformación neoplásica. Varambally et al. (2002) Nature 419 (6907): 624-9, Kleer et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100 (20): 11606-11.

40 La actividad de metilación de EZH2 juega un papel importante en la regulación y activación de las células B del centro germinal. Los niveles de proteína EZH2 aumentan después de la activación de las células B. Después de la activación, las células B se instalan en el centro germinal de los órganos linfoides, donde se produce una hipermutación somática, un proceso asociado con la represión de genes antiapoptóticos y reguladores de puntos de control. Los eventos de metilación de EZH2 se dirigen a genes que están involucrados en la proliferación, diferenciación y maduración de células B, incluidos CDKN1A (papel en la proliferación celular), PRDM1 (papel en la diferenciación de células B) e IRF4 (papel en la diferenciación de células B).

Después de la maduración y salida de las células B del centro germinal, se produce una reducción de los niveles de EZH2 dentro de las células B. Sin embargo, la presencia y actividad de EZH2 después de la maduración de las células B está asociada con varios tipos de linfomas, incluido el linfoma de células B del centro germinal, pero no se limitan a.

50 50 La activación aberrante de EZH2 se encuentra en tres subtipos comunes de linfomas de células germinales: linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células B grandes como las células B del centro germinal (GCB DLBCL) y linfoma de Burkitt. La activación aberrante de EZH2 también se encuentra en el linfoma primario de células B grandes del mediastino (PMBCL).

55 Las alteraciones genéticas dentro del gen EZH2 están asociadas con patrones alterados de metilación de histonas. Por ejemplo, ciertas mutaciones puntuales en EZH2 están asociadas con la metilación alterada de H3K4 en DLBCL; además, la translocación y fusión cromosómica, SSX:SS18, está asociada con la metilación alterada de H3K27 en el sarcoma sinovial. Las mutaciones de EZH2 que conducen a la conversión del aminoácido Y641 (equivalente a Y646, dominio catalítico) en F, N, H, S o C dan como resultado la hipertrimetilación de H3K27 e impulsan la linfomagenésis.

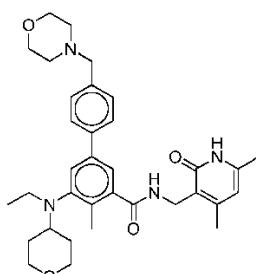
60 Las alteraciones genéticas adicionales que afectan la metilación de H3K27 incluyen mutaciones en el dominio SET de EZH2, sobreexpresión de EZH2, sobreexpresión de otras subunidades de PRC2, mutaciones de pérdida de función de histona acetiltransferasas (HAT) y pérdida de función de MLL2. Las células que son heterocigotas para las

mutaciones Y646 de EZH2 dan como resultado una hipertrimetilación de H3K27 en relación con las células que son homocigotas de tipo silvestre (WT) para la proteína EZH2 o con las células que son homocigotas para la mutación Y646.

EPZ-6438 (Compuesto 1) es un inhibidor de molécula pequeña de EZH2, la subunidad catalítica del complejo represivo 5 de Polycomb que metila H3K27. La hipertrimetilación de H3K27 (H3K27Me3) parece tumorigénica en varias neoplasias malignas, incluidos subgrupos de linfoma no Hodgkin (NHL) con EZH2 mutante. La inhibición de H3K27Me3 con EPZ-6438 conduce a la destrucción de células de linfoma mutante EZH2 y otros inhibidores de EZH2 muestran actividad en modelos de NHL DE EZH2 mutante y de tipo silvestre. Además, los tumores con pérdida de INI1, una subunidad del complejo remodelador de cromatina SWI-SNF, parecían dependientes de EZH2. Se demostró 10 que EPZ-6438 induce la apoptosis y la diferenciación de modelos de tumor rabdoide maligno (MRT) con eliminación de INI1 *in vitro* y en ratones portadores de xenoinjerto MRT.

Esta invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los inhibidores del potenciador del homólogo Zeste 2 (EZH2) pueden tratar eficazmente el cáncer o cánceres, por ejemplo, el cáncer o cánceres que se caracterizan por una metilación aberrante de H3-K27.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para tratar o aliviar un método para tratar el cáncer 15 (p. ej., un tumor sólido, linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27). El método comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I), en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC (0-12) media bioequivalente a un AUC (0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a 20 aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración a dicho sujeto.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto de Fórmula (I)", "Compuesto 1" y "EPZ-6438" 25 se refieren todas al mismo compuesto y pueden usarse indistintamente.

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un 30 AUC(0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 9 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438).

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de 35 aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido avanzado, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar una Cmáx. media bioequivalente a una 40 Cmáx. media de aproximadamente 1.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, p. ej., de aproximadamente 2.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438.

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido, un linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27), que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con un cantidad efecto terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el

que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una mediana de Tmáx. de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una AUC (0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración al sujeto.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438).

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha dosis única proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, p. ej., de aproximadamente 2.2 ng/ml a aproximadamente 2.6 ng/ml para cada 1 mg de EPZ-6438.

Las formulaciones de la invención pueden usarse en un método para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante del mismo, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un Tmáx mediana de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

Las formulaciones de la invención se pueden usar en un método para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite una forma de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona un AUC (0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, al menos aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración al sujeto.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido, linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 337 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml (p. ej., de aproximadamente 1720 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml, o de aproximadamente 7798 ng\*h/ml a aproximadamente 18882 ng\*h/ml) después de la administración a un sujeto humano.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única para proporcionar un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 4 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438 (p. ej., de aproximadamente 7 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 8 ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, de aproximadamente 9

ng\*h/ml a aproximadamente 12 ng\*h/ml por cada 1 mg de EPZ-6438, o de aproximadamente 9.7 ng\*h/ml a aproximadamente 11.8 ng\*h/ml después por cada 1 mg de EPZ-6438).

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 102 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml (p. ej., de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml o de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml).

5 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438

10 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una AUC(0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, de aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración a un sujeto humano.

15 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una forma de dosificación oral para tratar un tumor sólido avanzado o un linfoma de células B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de EPZ-6438 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una AUC(0-12) media de al menos aproximadamente 1170 ng\*h/ml, por ejemplo, de aproximadamente 4421 ng\*h/ml después de la administración a un sujeto humano.

20 La expresión "bioequivalente" o "bioequivalencia" es un término técnico y pretende definirse de acuerdo con Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 34<sup>th</sup> Edition, que es publicada por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, y se conoce comúnmente como el "Libro Naranja". La bioequivalencia de diferentes formulaciones del mismo principio activo implica la equivalencia con respecto a la velocidad y el grado

25 de absorción del fármaco. El grado y la tasa de absorción de la formulación de prueba se comparan con una formulación de referencia para determinar si las dos formulaciones son bioequivalentes. El estudio de bioequivalencia

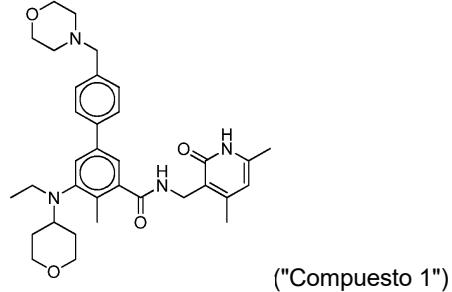
30 estándar se lleva a cabo de forma cruzada mediante pruebas exhaustivas que incluyen la administración de dosis únicas de los medicamentos de prueba y de referencia a una cantidad de voluntarios, generalmente de 12 a 24 adultos sanos normales, y luego se miden los niveles del medicamento en sangre o plasma a lo largo del tiempo. La Oficina de Medicamentos Genéricos de la FDA, División de Bioequivalencia, ha publicado pautas detalladas para establecer la bioequivalencia de una formulación con una formulación de referencia.

Dos formas de dosificación cuya tasa y grado de absorción difieren en -20 % / +25 % o menos generalmente se consideran "bioequivalentes". Otro enfoque para la bioequivalencia promedio involucra el cálculo de un intervalo de confianza del 90 % para la relación de los promedios (medias geométricas de la población) de las medidas para los productos de prueba y de referencia. Para establecer BE, el intervalo de confianza calculado debe estar normalmente entre el 80 - 125 % para la relación de los promedios de los productos. Además de este enfoque general, los otros

35 enfoques, que incluyen (1) transformación logarítmica de datos farmacocinéticos, (2) métodos para evaluar efectos de secuencia y (3) métodos para evaluar datos atípicos, pueden ser útiles para establecer la bioequivalencia. Por ejemplo, en el (1) anterior, el intervalo de confianza debe estar normalmente entre el 80 - 125 % para la diferencia en el valor medio del parámetro PK convertido logarítmicamente.

40 La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica que comprende un agente terapéutico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico

Compuesto 1:



45 o una sal del mismo, o una combinación de los mismos, y la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 35-65 % en peso del Compuesto 1.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una formulación de liberación inmediata que comprenda el Compuesto 1 o una de sus sales. En realizaciones, la formulación de liberación inmediata libera el agente terapéutico en poco tiempo (p. ej., no menos del 80 % del agente terapéutico incluido en la formulación se libera después de 60 min). En ciertas realizaciones, la formulación de liberación inmediata libera al menos el 90 %, o

- al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico después de 60 min en un medio que tiene un valor de pH que oscila entre 1 y 6.8 (por ejemplo, pH = 1.2). En ciertas realizaciones, la formulación de liberación inmediata libera al menos el 90 %, o al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico después de 45 min en un medio que tiene un valor de pH que oscila entre 1 y 6.8 (por ejemplo, pH = 1.2).
- 5 En ciertas realizaciones, la formulación de liberación inmediata está en forma de un comprimido.
- La formulación de la invención puede incluir una o más de las siguientes características cuando corresponda:
- Por ejemplo, la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso del Compuesto 1.
- 10 Por ejemplo, la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 45 % en peso a aproximadamente 55 % en peso del Compuesto 1.
- Por ejemplo, la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 47 % en peso a aproximadamente 50 % en peso del Compuesto 1.
- Por ejemplo, el agente terapéutico es una sal del Compuesto 1, por ejemplo, una sal de bromhidrato (HBr), tal como una sal de monobromhidrato.
- 15 15 Por ejemplo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se definen en la reivindicación 1 incluyen un diluyente o diluyentes, un desintegrante o desintegrantes y un aglutinante o aglutinantes.
- Por ejemplo, la formulación comprende de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de diluyente, por ejemplo, aproximadamente 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso o 20 % en peso.
- 20 20 Por ejemplo, la concentración total del agente terapéutico y el diluyente es de aproximadamente 60-80 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 65 % en peso, 67.5 % en peso, 70 % en peso, 72.5 % en peso, 75 % en peso u 80 % en peso.
- Por ejemplo, el diluyente es lactosa monohidrato.
- 25 25 Por ejemplo, la formulación comprende de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 25 % en peso de desintegrante, p. ej., 21 % en peso, 22 % en peso, 23 % en peso, 24 % en peso o 25 % en peso.
- Por ejemplo, el desintegrante comprende hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico o una combinación de los mismos.
- 30 30 Por ejemplo, la formulación comprende de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de aglutinante, por ejemplo, aproximadamente 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso o 10 % en peso.
- Por ejemplo, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.
- 35 35 Por ejemplo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden además un lubricante.
- Por ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0.5 % en peso a aproximadamente 5 % en peso de lubricante, por ejemplo, aproximadamente 0.5 % en peso, 0.7 % en peso, 0.9 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso o 5 % en peso.
- Por ejemplo, el lubricante es estearato de magnesio.
- 40 40 Por ejemplo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden además una composición de recubrimiento.
- Por ejemplo, la formulación comprende de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de composición de recubrimiento, por ejemplo, aproximadamente 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso o 10 % en peso.
- Por ejemplo, la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento de liberación inmediata, soluble en agua.
- 45 45 Por ejemplo, la composición de recubrimiento comprende hipromelosa.
- Por ejemplo, la composición de recubrimiento comprende además talco y macrogol.
- Por ejemplo, la composición de recubrimiento comprende además un colorante, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro (III), o ambos.

Por ejemplo, la composición de recubrimiento comprende uno o más de alcohol polivinílico, hipromelosa, talco y macrogol. Por ejemplo, la composición de recubrimiento comprende además dióxido de titanio y/u óxido de hierro (III). Por ejemplo, la composición de recubrimiento es Opadry 03F45063 RED.

5 Por ejemplo, la formulación comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-20 % en peso de diluyente, aproximadamente 15-25 % en peso de desintegrante, aproximadamente 1-10 % en peso de aglutinante, aproximadamente 0.5-5 % en peso de lubricante y aproximadamente 1-10 % en peso de composición de recubrimiento. Por ejemplo, la formulación comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 12-18 % en peso de diluyente, aproximadamente 18-23 % en peso de desintegrante, aproximadamente 2-6 % en peso de aglutinante, aproximadamente 1-3 % en peso de lubricante y aproximadamente 2-6 % en peso de composición de recubrimiento.

10 Por ejemplo, la formulación consta del agente terapéutico, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio. Por ejemplo, la formulación consta de una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 35-65 % en peso, o 40-60 % en peso, o 45-55 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-20 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 11-19 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 3-7 % en peso de glicolato de almidón sódico, aproximadamente 1-10 % en peso de hidroxipropilcelulosa, y aproximadamente 0.5 - 5 % en peso de estearato de magnesio. Por ejemplo, la formulación consta de una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente el 50 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 17 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 15 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 5 % en peso de glicolato de almidón sódico, aproximadamente 4 % en peso de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 2 % en peso de estearato de magnesio.

15 Por ejemplo, la formulación consta del agente terapéutico, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y una composición de recubrimiento. Por ejemplo, la formulación consta de una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-20 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 11-19 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 3-7 % en peso de glicolato de almidón sódico, aproximadamente 1-10 % en peso de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 0.5 - 5 % en peso de estearato de magnesio y aproximadamente 1-10 % en peso de una composición de recubrimiento. Por ejemplo, la formulación consta de una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 47-48 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 16 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 14-15 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 5 % en peso de glicolato de almidón sódico, aproximadamente 4 % en peso de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 2 % en peso de estearato de magnesio, y aproximadamente 4 % en peso de una composición de recubrimiento.

20 Por ejemplo, la formulación es una formulación de dosificación oral que comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg del Compuesto 1 por dosis unitaria. Por ejemplo, la formulación de dosificación oral está en forma de un comprimido. Por ejemplo, el comprimido comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg del Compuesto 1. Por ejemplo, el comprimido comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 400 mg del Compuesto 1.

25 La formulación es una formulación sólida. Por ejemplo, la formulación está sustancialmente libre de agua. En este contexto, "sustancialmente" libre de agua significa que el contenido de agua de la formulación en el momento del envasado es inferior al 7 %, inferior al 5 %, inferior al 1 % o inferior al 0.5 % del peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de agua está entre el 0.1 y el 5 % (por ejemplo, entre el 0.1 - 1 % o entre el 0.1 - 0.5 %) del peso total de la formulación. En una realización, la cantidad de agua en la formulación de la invención fabricada mediante un proceso de recubrimiento por atomización es inferior al 0.5 %.

30 Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una formulación oral (p. ej., en forma de un comprimido) que es una formulación estable. Por ejemplo, una formulación estable de la invención retiene una cantidad del compuesto activo (p. ej., el Compuesto 1 o una de sus sales) en la formulación durante un período de tiempo (p. ej., 3 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses), es decir, al menos el 90 %, preferiblemente al menos el 95 % y lo más preferiblemente al menos el 99 % de la cantidad del compuesto activo inicialmente presente en la formulación. La condición de almacenamiento puede ser 2-8 grados Celsius (2 - 8 °C), o 25 grados Celsius (25 °C) y 60 % de humedad relativa, o 25 °C y 75 % de humedad relativa, o 40 °C y 75 % humedad relativa.

35 La presente invención se refiere a la formulación farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico (p. ej., el Compuesto 1, o una sal del mismo, o una combinación de los mismos) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y una combinación de los mismos. En una realización, los excipientes se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica o croscarmelosa sódica, y una combinación

de los mismos. En una realización, los excipientes se seleccionan de glicolato de almidón sódico o carmelosa y una combinación de los mismos. En una realización, la formulación farmacéutica incluye además lactosa, hidroxipropilcelulosa o estearato de magnesio o una combinación de los mismos.

En una realización, la formulación farmacéutica comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 25 - 75 % en peso del Compuesto 1, y aproximadamente 5-35 % en peso de excipientes seleccionados de glicolato de almidón sódico, carmelosa, cármelesa cálcica, croscarmelosa sódica o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y una combinación de los mismos. En una realización, la formulación farmacéutica comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-30 % en peso de excipientes seleccionados de glicolato de almidón sódico, cármelesa, cármelesa cálcica, croscarmelosa sódica o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y una combinación de los mismos, aproximadamente 10-20 % en peso de diluyente, aproximadamente 2-6 % en peso de aglutinante y aproximadamente 1-3 % en peso de lubricante.

En una realización, la formulación farmacéutica comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente el 50 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 20 % en peso de excipientes seleccionados de glicolato de almidón sódico, cármelesa, cármelesa cálcica, croscarmelosa sódica o hidroxipropilcelulosa poco sustituida, y una combinación de los mismos, aproximadamente 10-20 % en peso de diluyente, aproximadamente 2-6 % en peso de aglutinante y aproximadamente 1-3 % en peso de lubricante. En una realización, la formulación comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente el 50 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 20 % en peso de excipientes seleccionados de glicolato de almidón sódico, cármelesa y una combinación de los mismos, aproximadamente 10-20 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 2-6 % en peso de hidroxipropilcelulosa y aproximadamente 1-3 % en peso de estearato de magnesio.

En una realización de la presente invención, la composición de la formulación de la invención se proporciona en la Tabla 3 en el Ejemplo 2.

En una realización de la presente invención, la composición de la formulación de la invención se proporciona en las Tablas 5-6 en el Ejemplo 3, tal como una de las Formulaciones n.º 1-5.

La formulación es una formulación sólida. En una realización, la formulación está en forma de polvo, gránulo, bolsita, pastilla o comprimido. En una realización, la dosis unitaria es un polvo o un comprimido. En una realización, el comprimido está en un blíster o tira. Por ejemplo, el blíster o tira puede estar hecho de un material que sea impermeable al vapor de agua y al oxígeno. En una realización, el blíster está compuesto por una lámina metálica. En una realización, el blíster es un blíster de LÁMINA/LÁMINA. En una realización, el recipiente del blíster se lava con un gas inerte tal como nitrógeno o argón. En una realización, el recipiente incluye además un desecante tal como un tamiz molecular. En una realización, la dosis unitaria está en una botella de polietileno de alta densidad que tiene un sello. En una realización, la botella comprende además un desecante. En una realización, la botella comprende además un eliminador de oxígeno y/o un tamiz molecular. En una realización, la botella es sustancialmente impermeable al oxígeno y al vapor de agua (por ejemplo, mucho más impermeable que una botella de HDPE), tal como una botella OxyGuard.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico y medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico, en el que el agente terapéutico se selecciona del Compuesto 1, una de sus sales y una de sus combinaciones.

Por ejemplo, los medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico permiten la liberación de al menos el 90 %, o al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico después de 60 min. Por ejemplo, los medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico permiten la liberación de al menos el 90 %, o al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico después de 45 min. Por ejemplo, los medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico permiten la liberación de al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico después de 30 min. Por ejemplo, los medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico permiten una velocidad de disolución de al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 70 % en el medio de disolución (pH 1.2, 900 ml, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 60, 45 o 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de USP37. Por ejemplo, los medios para lograr la liberación inmediata del agente terapéutico permiten una tasa de disolución de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 60 % en el medio de disolución (tampón de acetato pH 4.5, 900 ml, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 60, 45 o 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de elaboración de la formulación o composición farmacéutica divulgada en el presente documento. El proceso incluye a) mezclar un agente terapéutico, un diluyente, un desintegrante y/o un lubricante para formar una primera mezcla, en el que el agente terapéutico se selecciona del

grupo que consiste en el Compuesto 1, una sal del mismo y una combinación del mismo. El proceso incluye opcionalmente uno o más de las siguientes etapas:

- b) añadir una solución acuosa, o una solución a base de disolvente orgánico (p. ej., IPA, EtOH, etc.), o una mezcla orgánica/acuosa (p. ej., EtOH:agua 1:1) que comprende un aglutinante a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;
- 5 c) granular la segunda mezcla para formar granulados húmedos;
- d) secar los granulados húmedos para formar granulados secos;
- e) selección por tamaño de los granulados secos para obtener granulados clasificados por tamaño;
- 10 f) mezclar los granulados clasificados por tamaño con un lubricante y un segundo desintegrante para formar una tercera mezcla;
- g) comprimir la tercera mezcla para formar comprimidos; y
- h) aplicar una suspensión de recubrimiento a los comprimidos para generar comprimidos recubiertos con película.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar la formulación farmacéutica divulgada en el presente documento. El proceso incluye a) mezclar un agente terapéutico, un diluyente y un desintegrante para formar una primera mezcla, en el que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, una sal del mismo y una combinación del mismo.

El proceso incluye opcionalmente una o más de las siguientes etapas:

- b) granular la primera mezcla hasta granulados secos;
- 20 e) selección por tamaño de los granulados secos;
- f) mezclar los granulados clasificados por tamaño con un lubricante y un segundo desintegrante para formar una tercera mezcla;
- g) comprimir la tercera mezcla para formar comprimidos; y
- h) aplicar una suspensión de recubrimiento a los comprimidos para generar comprimidos recubiertos con película.

El proceso de la invención puede incluir una o más de las siguientes características cuando corresponda:

25 Por ejemplo, el proceso no incluye la etapa e) selección de tamaño.

Por ejemplo, el proceso no incluye la etapa h) recubrimiento.

Por ejemplo, el proceso no incluye la etapa f) mezclar con un lubricante y un segundo desintegrante.

Por ejemplo, el proceso no incluye la etapa g) compresión.

Por ejemplo, el diluyente es lactosa monohidrato.

30 Por ejemplo, el desintegrante es hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Por ejemplo, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

Por ejemplo, el lubricante es estearato de magnesio.

Por ejemplo, el segundo desintegrante comprende hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico o una combinación de los mismos.

35 Por ejemplo, la suspensión de recubrimiento comprende hipromelosa. Por ejemplo, la suspensión de recubrimiento comprende además agua, talco y/o macrogol. Por ejemplo, la suspensión de recubrimiento comprende además uno o más colorantes.

En una realización de la presente invención, el proceso de preparación de la formulación de la invención se proporciona en la Fig. 8. Como se muestra en la Fig. 8, el fármaco (p. ej., el Compuesto 1, su sal o una combinación de los mismos),

40 lactosa monohidrato y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida se cargan en un mezclador de alto cizallamiento y se mezclan (Etapa 1: mezcla). Luego, la hidroxipropilcelulosa se disuelve en agua purificada y luego la solución se agrega al mezclador y la mezcla se granula para producir gránulos húmedos (Etapa 2: granulación). Los gránulos húmedos luego se secan utilizando un secador de lecho fluidizado para generar gránulos secos (Etapa 3: secado). A continuación, los gránulos secos se clasifican por tamaño a través de un tamiz (Etapa 4: clasificación por tamaño).

45 Luego, los gránulos clasificados por tamaño, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida, el glicolato de almidón sódico y el estearato de magnesio se mezclan y lubrican en un mezclador de tambor (Etapa 5: lubricación). La cantidad de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio utilizada para la Etapa 5 se ajusta de acuerdo con el rendimiento de los gránulos clasificados por tamaño. Por ejemplo, cuanto mayor sea el rendimiento de los gránulos clasificados por tamaño, mayor cantidad de desintegrante y lubricante se utiliza. A continuación, los gránulos lubricados se comprimen en comprimidos usando una máquina de formación de

50 comprimidos (Etapa 6: formación de comprimidos). Una suspensión de recubrimiento, que se prepara mezclando OPADRY 03F45063 RED con agua purificada, luego se rocía sobre los comprimidos utilizando una máquina de recubrimiento de bandeja (Etapa 7: recubrimiento de película) para producir comprimidos recubiertos con película.

- En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en una realización, dicho cáncer es un cáncer avanzado, refractario o resistente. En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en una realización, dicho cáncer es un tumor deficiente en INI1.
- 5 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en una realización, el sujeto es un ser humano.
- En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento cuando corresponda, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos de tumor sólido descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinoma colorrectal, colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, sarcoma de Ewing, sarcoma sinovial, sarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, adenocarcinoma prostático, sarcoma rabdoide, tumor rabdoide maligno y carcinoma urotelial.
- 10 15 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento cuando corresponda, el cáncer es un linfoma de células B. Los ejemplos del linfoma de células B descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma de la zona marginal.
- En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento cuando corresponda, el cáncer es un cáncer con metilación aberrante de H3-K27.
- 20 25 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra por vía oral durante al menos 7, 14, 21, 28, 35, 42, 47, 56, o 64 días. En determinadas realizaciones, la administración es una administración continua sin suspensión del fármaco. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra por vía oral durante 28 días en un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el compuesto se administra con un descanso del fármaco. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra por vía oral, por ejemplo, durante 21 días de un ciclo de 28 días con un descanso del fármaco de 7 días por ciclo.
- En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha dosis única oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1600 mg.
- 30 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, una sola dosis del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 100, 200, 400, 800 o 1600 mg.
- 35 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 400 mg, en la que dicha dosis única proporciona un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media (0-12) de aproximadamente 1720 ng·h/ml a aproximadamente 7798 ng·h/ml, p. ej., de aproximadamente 1720 ng·h/ml a aproximadamente 3899 ng·h/ml.
- En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 800 mg, en la que dicha dosis única proporciona un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 7798 ng·h/ml a aproximadamente 9441 ng·h/ml.
- 40 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 1600 mg, en la que dicha dosis única proporciona un AUC(0-12) media bioequivalente a un AUC(0-12) media de aproximadamente 15596 ng·h/ml a aproximadamente 18882 ng·h/ml.
- 45 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 400 mg, en la que dicha dosis única proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 1730 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 476 ng/ml a aproximadamente 865 ng/ml.
- 50 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 800 mg, en la que dicha dosis única proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 1730 ng/ml a aproximadamente 2063 ng/ml.
- 55 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en determinadas realizaciones, dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis única de 1600 mg, en la que dicha dosis única proporciona una Cmáx. media bioequivalente a una Cmáx. media de aproximadamente 3460 ng/ml a aproximadamente 4125 ng/ml.

En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha administración comprende administrar una forma de dosificación por vía oral al sujeto, dos veces al día o tres veces al día.

- 5 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha dosis única proporciona una mediana de  $T_{\text{máx.}}$  de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.
- 10 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral comprende una cantidad de agente terapéutico equivalente a aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg (p. ej., equivalente a aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg) de EPZ-6438 por dosis unitaria.
- 15 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral proporciona una tasa de disolución de al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 70 %, en el medio de disolución ( $\text{pH } 1.2, 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) dentro de los 60 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.
- 20 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral proporciona una tasa de disolución de al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 70 % en el medio de disolución ( $\text{pH } 1.2, 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) dentro de los 45 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.
- 25 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral proporciona una tasa de disolución de al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 70 % en el medio de disolución ( $\text{pH } 1.2, 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) dentro de los 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.
- 30 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral proporciona una tasa de disolución de al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 75 %, o al menos aproximadamente el 70 %, o al menos aproximadamente 60 % en el medio de disolución (tampón de acetato de  $\text{pH } 4.5, 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) dentro de los 60 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas: 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.
- 35 En cualquier método o formulación (p. ej., una forma de dosificación oral) descritos en el presente documento, en ciertas realizaciones, dicha forma o formulación de dosificación oral comprende glicolato de almidón sódico o carmelosa o una combinación de los mismos como vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 Otros compuestos adecuados para los métodos de la invención se describen en la Publicación de los Estados Unidos 20120264734. Además, el Compuesto 1 es adecuado para la administración como parte de una terapia de combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos o modalidad de tratamiento, adecuados para administrarse juntos, secuencialmente o alternativamente.
- 45 En una realización, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3200 mg al día, tal como aproximadamente 100 mg BID a aproximadamente 1600 mg BID (por ejemplo, 100 mg BID, 200 mg BID, 400 mg BID, 800 mg BID o 1600 mg BID), para tratar el cáncer (p. ej., un tumor sólido, linfoma de células B o un cáncer con metilación aberrante de H3-K27).
- 50 En una realización, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3200 mg al día, tal como aproximadamente 100 mg BID a aproximadamente 1600 mg BID (por ejemplo, 100 mg BID, 200 mg BID, 400 mg BID, 800 mg BID o 1600 mg BID), para tratar un tumor con deficiencia de INI1.
- 55 En una realización, el Compuesto 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en combinación (ya sea simultánea o secuencialmente) con un agente de tratamiento estándar, tal uno o más componentes de R-CHOP, un inhibidor de BCL o un inhibidor de BCR. Por ejemplo, el Compuesto 1 (o EPZ-6438) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene efectos aditivos o sinérgicos cuando se combina con fármacos que se dirigen a las vías BCR/PI3K en líneas celulares que albergan líneas celulares de linfoma del centro germinal EZH2 mutante o EZH2 de tipo silvestre. No se ha observado ningún efecto en las líneas celulares de linfoma AUC cuando se exponen a una combinación de EPZ-6438 y fármacos que se dirigen a las vías BCR/PI3K. Es importante destacar

que EPZ-6438, combinado con un fármaco que se dirige a las vías BCR/PI3K, muestra un efecto sinérgico en líneas celulares de linfoma de células B del centro germinal (linfoma GCB), independientemente de si las líneas celulares de linfoma GCB contenían proteína EZH2 de tipo silvestre o mutante.

5 Otras realizaciones o ejemplos de terapia de combinación se describen en una solicitud en tramitación junto con la presente, es decir, la Solicitud Internacional n.º PCT/US2014/069167, que reivindica la prioridad y el beneficio de USSN 61/913,063 presentada el 6 de diciembre de 2013, USSN 61/934,338 presentada el 31 de enero de 2014, y USSN 61/992,881 presentada el 13 de mayo de 2014.

10 En una realización, el compuesto de la formulación de la invención (Compuesto 1) es el propio compuesto, es decir, la base libre o molécula "desnuda". En otra realización, el compuesto es una de sus sales, por ejemplo, una sal mono-HCl o tri-HCl, una sal mono-HBr o tri-HBr de la molécula desnuda.

15 El uso de los artículos "un", "uno, una" y "el, la" en el presente documento debe interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, el término "un desintegrante" se refiere a uno o más desintegrandes incluidos o adecuados para su uso en la formulación descrita en el presente documento. De manera similar, el término "un agente terapéutico" se refiere a uno o más agentes terapéuticos incluidos o adecuados para su uso en la formulación descrita en el presente documento. Por ejemplo, la formulación descrita en el presente documento puede incluir el Compuesto 1 solo como agente terapéutico o ingrediente activo o incluir una mezcla del Compuesto 1 y otro compuesto (por ejemplo, la sal HBr del Compuesto 1 u otro fármaco contra el cáncer). Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que incluye pero no se limita a") a menos que se indique lo contrario. Además, siempre que se utilice "que comprende" u otro término abierto en una realización, debe entenderse que la misma realización se puede reivindicar de manera más restringida utilizando el término intermedio "que consiste esencialmente en" o el término cerrado "que consiste en".

20 25 La concentración del agente terapéutico en la formulación se expresa como equivalente a una cierta cantidad del Compuesto 1. Como se usa en el presente documento, el término cantidad "equivalente" o porcentaje en peso se refiere a la cantidad del principio activo que se ajusta según el factor de ajuste de potencia, un valor derivado del valor de ensayo obtenido del Compuesto 1. Los métodos para determinar la cantidad equivalente son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>).

30 35 El término "alrededor de", "aproximadamente" o "aproximado", cuando se usa en relación con un valor numérico, significa que se incluye una colección o intervalo de valores. Por ejemplo, "alrededor de X" incluye un intervalo de valores que son  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 0.5\%$ ,  $\pm 0.2\%$  o  $\pm 0.1\%$  de X, donde X es un valor numérico. Además, "alrededor de X" también puede incluir un intervalo de  $X \pm 0.5$ ,  $X \pm 0.4$ ,  $X \pm 0.3$ ,  $X \pm 0.2$  o  $X \pm 0.1$ , donde X es un valor numérico. En una realización, el término "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que son un 5 % más o menos que el valor especificado. En otra realización, el término "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que son un 2 % más o menos que el valor especificado. En otra realización, el término "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que son un 1 % más o menos que el valor especificado.

40 45 En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros, tal como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares. Además, puede estar presente un polimorfismo cristalino para los compuestos representados por la fórmula. Se observa que cualquier forma cristalina, mezcla de forma cristalina o anhídrido o hidrato de los mismos está incluida en el alcance de la presente invención. Además, el llamado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto *in vivo* está incluido en el alcance de la presente divulgación.

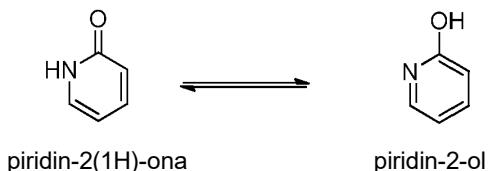
50 55 Además, las estructuras y otros compuestos discutidos en esta invención incluyen todos sus isómeros atrópicos. Los "isómeros atrópicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de manera diferente en el espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación restringida provocada por el impedimento de la rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central. Dichos isómeros atrópicos existen típicamente como una mezcla; sin embargo, como resultado de los avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos seleccionados.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se llama tautomerismo.

55 De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, se observan comúnmente dos. En el tautomerismo de ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de cadena en anillo surge como resultado de la reacción del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que

reacciona con uno de los grupos hidroxi (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como la mostrada por la glucosa.

- 5 Los pares tautoméricos comunes son: tautomerismo cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (*p. ej.*, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), amina-enamina y enamina-enamina. Un ejemplo de equilibrio ceto-enol es entre piridin-2(1H)-onas y los correspondientes piridin-2-oles, como se muestra a continuación



- 10 Debe entenderse que los compuestos usados en la formulación de la presente invención pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautómera.

- 15 El término "polimorfos cristalinos", "polimorfos" o "formas cristalinas" significa estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una de sus sales o solvatos) puede cristalizar en diferentes arreglos de empaquetamiento de cristales, todos los cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas de cristal suelen tener diferentes patrones de XRPD, espectro infrarrojo, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que domine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar por cristalización en diferentes condiciones.

- 20 Los compuestos de la divulgación pueden ser cristalinos, semicristalinos, no cristalinos, amorfos, mesomorfos, etc.

- Los compuestos de la divulgación incluyen los propios compuestos, así como sus N-óxidos, sales, sus solvatos y sus profármacos, si corresponde. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto de purina o 7-desazapurina sustituido. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (*p. ej.*, carboxilato) en un compuesto de purina o 7-desazapurina sustituido. Los cationes adecuados incluyen iones de sodio, iones de potasio, iones de magnesio, iones de calcio y un catión de amonio tal como iones de tetrametilamonio. Los compuestos de purina o 7-deazapurina sustituidos también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos de purina o 7-deazapurina sustituidos.

- Además, los compuestos o formas cristalinas de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos o formas cristalinas, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, etc.
- 35 Los ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

- "Solvato" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H<sub>2</sub>O. Un hemihidrato se forma por la combinación de una molécula de agua con más de una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H<sub>2</sub>O.

- La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

- Como se usa en el presente documento, un "sujeto" es intercambiable con un "sujeto que lo necesita", ambos se refieren a un sujeto que tiene un trastorno en el que la metilación de la proteína mediada por EZH2 desempeña un papel, o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser *p. ej.*, un mamífero humano o no humano apropiado, tal como un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, un caballo, una cabra, un camello, una oveja o un cerdo. El sujeto también puede ser un ave o una gallina. En una realización, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser uno que haya sido previamente diagnosticado o identificado con cáncer o una condición precancerosa. Un sujeto que lo necesita también puede ser uno que tenga (por ejemplo, padezca) cáncer o una

afección precancerosa. Alternativamente, un sujeto que lo necesite puede ser uno que tenga un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general (*es decir*, un sujeto que está predispuesto a desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general). Un sujeto que lo necesite puede tener un estado precanceroso. Un sujeto que lo necesita tiene un tumor deficiente en INI1.

5 INI1 es un complejo regulador que se opone a la función enzimática de EZH2. Debido a una variedad de alteraciones genéticas, INI1 pierde su función reguladora. Como resultado, la actividad de EZH2 está mal regulada, lo que hace que EZH2 desempeñe un papel oncogénico impulsor en un conjunto de cánceres definidos genéticamente que incluyen sarcomas sinoviales y tumores rhabdoides malignos.

10 El sarcoma sinovial es un tumor maligno de los tejidos blandos y es uno de los tumores de tejidos blandos más comunes en adolescentes y pacientes jóvenes. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 30 años.

Los tumores rhabdoides malignos, o MRT, son una forma rara y mortal de cáncer infantil causado por una alteración genética específica que conduce a una función de EZH2 mal regulada. La MRT generalmente se presenta en el riñón o el cerebro y en niños menores de dos años.

15 15 Un sujeto que lo necesite puede tener cáncer refractario o resistente (*es decir*, cáncer que no responde o aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita tiene recurrencia del cáncer después de la remisión en la terapia más reciente. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesitaba recibió y fracasó en todas las terapias eficaces conocidas para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesitaba recibió al menos una terapia previa. En una realización preferida, el sujeto tiene cáncer o una condición cancerosa.

20 25 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal.

30 Un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales, profármacos, metabolitos, polimorfos o solvatos farmacéuticamente aceptables, puede o también puede usarse para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o puede usarse para identificar candidatos adecuados para tales fines. Como se usa en el presente documento, "prevenir", "prevención" o "proteger contra" describe reducir o eliminar la aparición de los síntomas o complicaciones de tal enfermedad, condición o trastorno.

35 40 Los métodos y usos descritos en este documento pueden incluir etapas para detectar la presencia o ausencia de una o más mutaciones de EZH2 en una muestra de un sujeto que lo necesite antes y/o después de la administración de un compuesto o composición descritos en este documento al sujeto. Por "muestra" se entiende cualquier muestra biológica derivada del sujeto, que incluye, pero no se limitan a, células, muestras de tejidos, fluidos corporales (incluidos, pero no se limitan a, mucosidad, sangre, plasma, suero, orina, saliva y semen), células tumorales y tejidos tumorales. Preferiblemente, la muestra se selecciona de médula ósea, células de sangre periférica, sangre, plasma y suero. Las muestras pueden ser proporcionadas por el sujeto bajo tratamiento o prueba. Alternativamente, el médico puede obtener muestras de acuerdo con la práctica habitual en la técnica.

45 50 Se ha informado que las mutaciones puntuales del gen EZH2 en un solo residuo de aminoácido (p. ej., Y641, A677 y A687) de EZH2 están relacionadas con el linfoma. Más ejemplos de mutantes de EZH2 y métodos de detección de mutaciones y métodos de tratamiento de trastornos asociados a mutaciones se describen, por ejemplo, en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 20130040906.

55 Un experto en la materia puede consultar los textos de referencia general para obtener descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en este documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3.<sup>a</sup> edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, NY.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, NY.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>a</sup> edición (1990). Por supuesto, también se puede hacer referencia a estos textos al hacer o usar un aspecto de la invención.

Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos activos (Compuesto 1 o una de sus sales) en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente divulgación en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar;

conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una bolsa IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (*p. ej.*, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía según el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones de rutina en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una variedad de vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta divulgación incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se requiera.

En una realización, la forma de dosificación unitaria es una forma de dosificación oral. En una realización, la forma de dosificación unitaria es un comprimido.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de otro modo, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable usado para la formulación de la invención puede ser un diluyente o vehículo inerte, un lubricante, un aglutinante o una combinación de los mismos. El excipiente farmacéuticamente aceptable utilizado para la formulación de la invención puede incluir además un relleno, un agente antimicrobiano, un antioxidante, un agente antiaglomerante, un agente de recubrimiento o una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y agentes de recubrimiento.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, xantano, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*p. ej.*, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona (*p. ej.*, povidona, crospovidona, copovidona, etc.), metilcelulosa, Methocel, almidón pregelatinizado (*p. ej.*, STARCH 1500® y STARCH 1500 LM®, vendido por Colorcon, Ltd.), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, celulosa microcristalina (FMC Corporation, Marcus Hook, PA, EE. UU.), Emdex, Plasdene o mezclas de los mismos, RELLENOS: talco, carbonato de calcio (*p. ej.*, gránulos o polvo), fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio (*p. ej.*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, fructosa, miel, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa y aspartame, lactosa y celulosa, lactosa y celulosa microcristalina, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa microcristalina y & goma guar, melaza, sacarosa o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de desintegrantes incluyen, pero no se limitan a: agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico (tal como Explotab), almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas (como gellan), hidroxipropilcelulosa poco sustituida, poliplasdone o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de lubricantes incluyen, pero no se limitan a: estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, compritol, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio (tal como Pruv), lubricante de ácidos grasos de origen vegetal, talco, aceite vegetal hidrogenado (*p. ej.*, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurate de etilo, agar, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, WR Grace Co., Baltimore, MD, EE. UU.), un aerosol coagulado de sílice sintética (Deaussa Co., Piano, TX, EE. UU.), un dióxido de silicio pirogénico (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA, EE. UU.) o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antiaglomerantes incluyen, pero no se limitan a: silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, cresol, clorobutanol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, alcohol feniletílico, fenoxietanol, acetato de fenilmercurio, nitrato fenilmercúrico,

sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timersol, timo o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a: ácido ascórbico, BHA, BHT, EDTA o mezclas de los mismos.

- 5 Los ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a: carboximetilcelulosa sódica, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, barniz farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa (hipromelosa), ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol, ftalato de acetato polivinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, goma gellan, maltodextrina, metacrilatos, celulosa microcristalina y carragenina o mezclas de los mismos.
- 10 La formulación descrita en este documento también puede incluir otros excipientes y categorías de los mismos, incluidos, pero no se limitan a, Pluronic®, poloxámeros (tal como Lutrol® y Poloxámero 188), ácido ascórbico, glutatión, inhibidores de proteasa (p. ej., inhibidor de tripsina de soja, ácidos orgánicos), agentes reductores del pH, cremas y lociones (tal como maltodextrina y carragenanos); materiales para comprimidos masticables (tal como dextrosa, fructosa, lactosa monohidrato, lactosa y aspartame, lactosa y celulosa, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa
- 15 microcristalina y goma guar, sorbitol cristalino); parenterales (como manitol y povidona); plastificantes (como sebacato de dibutilo, plastificantes para recubrimientos, ftalato de polivinilacetato); lubricantes en polvo (como behenato de glicerilo); esferas para recubrir (como esferas de azúcar); agentes de esferonización (como behenato de glicerilo y celulosa microcristalina); agentes de suspensión/gelificación (como carragenina, goma gellan, manitol, celulosa microcristalina, povidona, glicolato de almidón sódico, goma xantana); edulcorantes (como aspartame, aspartame y lactosa, dextrosa, fructosa, miel, maltodextrina, maltosa, manitol, melaza, sorbitol cristalino, solución especial de sorbitol, sacarosa); agentes de granulación húmeda (como carbonato de calcio, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, povidona, almidón), caramel, carboximetilcelulosa sódica, sabor a crema de cereza y sabor a cereza, ácido cítrico anhidro, ácido cítrico, azúcar glas, D&C Red n.º 33, D&C Yellow #10 Laca de aluminio, edetato disódico, alcohol etílico al 15 %, FD&C Yellow n.º 6 laca de aluminio, FD&C Blue # 1 Laca de aluminio, FD&C Blue no. 1, FD&C blue no. 2 laca de aluminio, FD&C Green n.º 3, FD&C Red n.º 40, FD&C Yellow n.º 6 Laca de aluminio, FD&C Yellow n.º 6, FD&C Yellow n.º 10, palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerilo, índigo carmín, lecitina, manitol, metilo y propilparabenos, glicirrincinato monoamónico, sabor a naranja natural y artificial, glaseado farmacéutico, poloxámero 188, polidextrosa, polisorbato 20, polisorbato 80, polividona, almidón de maíz pregelatinizado, almidón pregelatinizado, óxido de hierro rojo, sacarina sódica, éter carboximetílico de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, sabor a fresa, óxido de hierro negro sintético, óxido de hierro rojo sintético, dióxido de titanio y cera blanca.

En ciertas realizaciones, la formulación de la invención es una forma de dosificación oral sólida que puede tratarse opcionalmente con sistemas de recubrimiento (p. ej., sistema de recubrimiento de película fx Opadry®) para recubrir, por ejemplo, con Opadry® azul (OY-LS-20921), Opadry® blanco (YS-2-7063), Opadry® blanco (YS-1-7040) y tinta negra (S-1-8 106).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto inhibidor o terapéutico detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la condición; y el compuesto terapéutico seleccionado para administración. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina que esté dentro de la habilidad y el juicio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección a tratar es el cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección a tratar es un trastorno de proliferación celular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen compuestos activos pueden fabricarse de una manera generalmente conocida, p. ej, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación de la invención están dictadas y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se desea lograr.

En aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, el peso y la condición clínica del paciente receptor, y la experiencia y juicio

del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. En general, la dosis debería ser suficiente para dar como resultado una ralentización y, preferiblemente, una regresión del crecimiento de los tumores y también, preferiblemente, causar una regresión completa del cáncer. Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente puede medirse con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por la imposibilidad de que los tumores vuelvan a aparecer después de que se ha detenido el tratamiento. Como se usa en el presente documento, el término "modo de dosificación eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

10 Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, empaque o dispensador junto con las instrucciones de administración.

Los compuestos en la formulación de la presente invención son capaces de formar sales adicionales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

15 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente divulgación en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos 20 inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, mállico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoco, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico y los aminoácidos comunes, p. ej., glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

30 Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente invención también abarca las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. En forma de sal, se entiende que la proporción del compuesto con respecto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier proporción distinta a 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal.

40 Los compuestos, o sus sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en la materia reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

45 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

50 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados de la divulgación se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

55 Todos los porcentajes y proporciones utilizados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención.

Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basándose en la presente divulgación, el experto en la materia puede identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para poner en práctica la presente invención.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en este documento, se entiende que el término "o" es inclusivo.

- 5 A menos que se aclare lo contrario del contexto, todos los valores numéricos proporcionados en este documento se modifican por el término "aproximadamente".

La lista de las abreviaturas utilizadas en esta divulgación y Figuras se presenta a continuación.

AE: evento adverso

AUC: Área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo

- 10 AUC(0-x): Área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero hasta x horas después de la dosificación

AUC(0-t): Área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable

AUC(0-inf): Área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito

- 15 ANCOVA: Análisis de covarianza

BID: dos veces al día

CI: Intervalo de confianza

Cmáx.: Concentración máxima de fármaco

- 20 Cx: concentración en plasma x horas después de la dosificación

CV: Coeficiente de variación

DLT: toxicidad limitante de la dosis

MTD: Dosis máxima tolerada

PO: por vía oral

PD: Farmacodinámica

- 25 PK: Farmacocinética(s)

T1/2: Vida media de eliminación terminal

Tmáx.: Tiempo para alcanzar la concentración máxima (pico) después de la administración del fármaco

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1 ESTUDIO PK/PD

- 30 El primer estudio de fase 1 en humanos se realizó utilizando el potenciador del inhibidor de la histona metil transferasa EPZ-6438 del homólogo zeste 2 (EZH2) como agente único en pacientes con tumores sólidos avanzados ("ST") o linfoma de células B.

Se está realizando un aumento de la dosis de fase 1 para determinar la seguridad de la dosis máxima tolerada (MTD), PK, PD y la actividad antitumoral preliminar en pacientes ("pts") con linfoma de células B o tumores sólidos avanzados.

- 35 Métodos: EPZ-6438 se administró PO BID continuamente a cohortes de 3 a 6 pts hasta una dosis máxima factible de 1600 mg BID. Se recogieron muestras de sangre para PK y biopsias de piel para análisis PD. Las muestras de PD se tiñeron con el anticuerpo específico H3K27me3 y se determinó el cambio porcentual desde el valor inicial en las células positivas para H3K27Me3. Se analizó la relación PK/PD. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 8 semanas.

- 40 Hasta el 14 de agosto de 2014, 21 pacientes se han inscrito y tratado con 5 niveles de dosis de 100, 200, 400, 800 y 1600 mg BID. Los diagnósticos de NHL de células B incluyeron linfoma folicular (FL, n=4), DLBCL (n=4, incluido 1 paciente ("pt") con linfoma mediastínico primario [PMBL] y linfoma de la zona marginal (n=1)). Los pts con ST incluidos 1 pt con MRT. 11 pts (7 ST, 4 NHL de células B) tuvieron al menos 1 evaluación posterior al tratamiento documentada y son evaluables para eficacia. La mediana de edad fue de 59 años (intervalo 23-83). Se informó 1 DLT de trombocitopenia con 1600 mg BID. Los AE frecuentes, independientes de la causalidad, fueron astenia (8 pts), anemia (4 pts), disminución del apetito y diarrea (3 pts cada uno), embolia pulmonar, insomnio, espasmos musculares, trombocitopenia, náuseas y vómitos (2 pts cada uno). 5/21 pts experimentaron Grado 3/4 de AE. La PK de EPZ-6438 presenta una absorción rápida (Tmáx = 1-2 horas), un aumento de la exposición relacionado con la dosis y una eliminación rápida (vida media: 4 horas). La exposición más baja a EPZ-6438 en dosis múltiples se asoció con una exposición más alta al metabolito. Hubo una disminución relacionada con la exposición en las células positivas para H3K27Me3 en la piel. Se demostraron respuestas parciales en 2 de 4 pts con NHL evaluables (1 DLBCL transformado, 100 mg BID y 1 PMBL, 200 mg BID) y en 1 pt con MRT con deficiencia de INI1 (800 mg BID). Se está llevando a cabo una mayor expansión de la cohorte.

- 45 50 El estudio mostró que EPZ-6438 es bien tolerado hasta 1600 mg BID con evidencia preliminar de actividad en NHL y MRT e inhibición relacionada con la exposición de H3K27Me3. La MTD no ha sido alcanzada. Estos datos respaldan el desarrollo continuo de EPZ-6438 en linfoma de células B y tumores con deficiencia de INI1 en estudios de fase 2.

### Farmacocinética

La farmacocinética de EPZ-6438 y su principal metabolito desetilo, ER-897387, se caracterizó después de la administración única (Día 1) y múltiple (Día 15) a sujetos con tumores sólidos avanzados o linfoma de células B en el estudio de aumento de dosis.

Las dosis administradas fueron de 100 mg BID en forma de suspensión (n=3) o comprimidos (n=3) y de 200, 400, 800 y 1600 mg en forma de un comprimido. En el día 1, EPZ-6438 se absorbió rápidamente con la concentración en plasma máxima de EPZ-6438 observada aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis (Tabla 1). Las concentraciones en plasma disminuyeron de manera biexponencial con niveles cuantificables de EPZ-6438 y su metabolito, ER-897387, medibles hasta 12 horas después de la dosis (Figura 1). La vida media terminal media de EPZ-6438 ( $t_{1/2}$ ) fue de aproximadamente 3 a 6 horas. La exposición a EPZ-6438 fue ligeramente superior a la proporcional a la dosis, muy variable (% CV = 32 % - 95 %) y comparable entre las formulaciones de comprimidos y suspensión. La conversión de EPZ-6438 a ER-897387 varió de aproximadamente 39 % a 104 % y de 58 % a 156 % con respecto a  $C_{máx.}$  y  $AUC_{(0-12h)}$  en el día 1, respectivamente.

Después de dosis múltiples (Día 15), la mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en plasma ( $t_{máx.}$ ) fue de 1 a 2 horas. La vida media terminal se mantuvo sin cambios el día 15 ( $t_{1/2} =$  aproximadamente 3 - 6 horas) en todo el intervalo de dosis. Despues de dosis múltiples, hubo una disminución dependiente de la dosis en la exposición a EPZ-6438. La relación de acumulación de EPZ-6438 ( $R = AUC_{D15}/AUC_{D1}$ ) fue de aproximadamente 74 % y 44 % luego de la administración de dosis de 100 mg y 1600 mg, respectivamente.

Se observaron concentraciones máximas de ER-897387 entre 0.5 y 2 horas después de la dosis y su eliminación fue paralela a la de EPZ-6438 ( $t_{1/2} = 3 - 6$  horas). La cantidad de metabolito formado aumentó después de dosis múltiples (Figura 2). El aumento de la exposición a ER-897387 el día 15 se correlacionó con la disminución de la exposición a EPZ-6438, lo que indica una inducción del metabolismo.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (desviación estándar) para EPZ-6438 y ER-897387 después de la administración única (día 1) dos veces al día de EPZ-6438

Dosis (mg)	n	E7438				ER-89 7387			
		t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>máx.</sub> * (h)	C <sub>máx.</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12 h</sub> por 1 mg (h*ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>máx.</sub> # (h)	C <sub>máx.</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12 h</sub> (h*ng/mL)
100 (S)	3	4.14 (0.803)	0.50 (0.50-1.0)	169 (136)	1.7 (446)	467 (446)	4.7 (0.350)	4.72 (0.50-1.0)	0.50 (1.46)
100 (T)	3	2.73 (0.275)	1.0 (1.0-2.0)	102 (80.0)	1.0 (247)	337 (247)	3.4 (0.422)	3.00 (1.0-2.0)	2.0 (37.5)
200	3	3.42 (0.631)	1.0 (0.50-1.0)	363 (155)	1.8 (623)	1247 (623)	6.2 (0.655)	3.23 (1.0-1.0)	1.0 (47.8)
400	3	2.88 (0.294)	2.0 (2.0-4.0)	47 (258)	1.2 (550)	1720 (550)	4.3 (0.714)	3.75 (2.0-4.0)	2.0 (80.8)
800	6	3.81 (0.92)	2.0 (1.0-2.0)	1730 (564)	2.2 (3357)	7798 (3357)	9.7 (1.54)	5.36 (2.0-2.0)	384 (595)
1600	6*	3.67 (1.09)	2.0 (1.0-2.0)	4125 (1925)	2.6 (6387)	18882 (6387)	11.8 (1.10)	6.1 (2.0-8.0)	793 (222)
									4854 (908)
									9465 (2986)

\* n = 5 para t<sub>1/2</sub>

# la estadística para T<sub>máx</sub> se expresa como la Mediana con intervalo Mín.-Máx.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (desviación estándar) para EPZ-6438 y ER-897387 después de la administración de dosis múltiples (día 15) dos veces al día de EPZ-6438

Dosis (mg)	<sup>a</sup> n	EPZ-6438				ER-897387			
		C <sub>máx.</sub> (ng/ml)	<sup>b</sup> t <sub>máx.</sub> (h)	AUC <sub>(0-12h)</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>máx.</sub> (ng/ml)	<sup>b</sup> t <sub>máx.</sub> (h)	AUC <sub>(0-12h)</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
100 (C)	3	156 (174)	1.0 (0.50-2.0)	416 (380)	5.65 (0.756)	123 (18.8)	1.0 (0.5-2.0)	445 (15.5)	4.92 (0.387)
100 (T)	3	62.2 (60.8)	2.0 (1.0-2.0)	252 (183)	3.20 (1.09)	81.4 (38.1)	2.0 (1.0-2.0)	446 (164)	4.06 (1.60)
200 (T)	3	355 (154)	1.0 (0.5-2.0)	976 (375)	3.82 (1.75)	358 (199)	2.0 (1.0-2.0)	1227 (686)	3.92 (1.49)
400 (T)	3	416 (99.9)	1.0 (1.0-2.0)	1475 (797)	3.05 (0.0709)	574 (211)	2.0 (1.0-4.0)	2723 (641)	4.25 (0.459)
800 (T)	6	957 (396)	1.0 (1.0-4.0)	4553 (1636)	4.08 (0.936)	1288 (352)	3.0 (2.0-4.0)	8050 (1896)	4.05 (0.776)
1600 (T)	6	2007 (1038)	2.0 (1.0-4.0)	7667 (3065)	3.42 (0.479)	2787 (322)	2.0 (2.0-2.0)	17580 (2098)	4.47 (0.893)

## 5 Farmacodinámica

No hubo una correlación directa entre el cambio tumoral máximo porcentual y la dosis de EPZ-6438 (Figura 3). Se observaron cambios tumorales máximos -78 % y -87 % en el grupo de dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente. Una mayor exposición a EPZ-6438 no se asoció con una mayor reducción del tumor.

- 10 Se recogieron biopsias de piel antes de la dosis (Ciclo 1, Día 1) y previo a la dosis del Ciclo 2, Día 1 para el análisis inmunohistoquímico. Las muestras de piel se tiñeron con el anticuerpo específico H3K27Me3 y se determinó el cambio porcentual desde el valor inicial en las células positivas para H3K27Me3 en la epidermis. Hubo una disminución constante en el número de células teñidas positivas para H3K27Me3 en el ciclo 2, día 1 de la dosificación de EPZ-6438, lo que confirma la inhibición de la trimetilación de la histona H3 lisina 27 en la piel (Figura 4). El efecto fue dependiente de la dosis (Figura 5) y no se correlacionó con el cambio máximo en el tumor (Figura 6).
- 15 Una disminución en la trimetilación de la histona H3 lisina 27 se correlacionó con la exposición a EPZ-6438 (Figura 7). Se ajustó un modelo inhibitorio Emáx. PK/PD para describir esta relación.

$$E = E_0 - \frac{I_{max} * AUC}{IC_{50} + AUC}$$

- 20 El modelo se parametrizó en términos de inhibición máxima (Imáx.) y exposición asociada al 50 % de inhibición máxima (IC50). El modelo estimó Imáx. = -44.4 % e IC50 = 487 ng·h/ml. La exposición a EPZ-6438 predicha por el modelo asociada con el 90 % de la inhibición máxima (IC90) es de 4421 ng·h/ml. Esta estimación es comparable a la exposición sostenida a EPZ-6438 después de la administración de una dosis de 800 mg (AUC media el día 15 = 4553 ng·h/ml).

Los resultados indican que:

- 25 · EPZ-6438 se absorbe y elimina rápidamente (t<sub>1/2</sub> ~ 3-6 h)  
· La exposición a EPZ-6438 es mayor que la dosis proporcional y altamente variable (%CV = 32 % - 95 %)  
· EPZ-6438 se metaboliza extensamente (AUC Metabolito/Original = 58 - 156 %)  
· La disminución sustancial de la exposición a EPZ-6438 en dosis múltiples se asocia con un aumento en la formación de metabolitos  
· No se observó una correlación directa entre la reducción máxima del tamaño del tumor y EPZ-6438 o la exposición.  
30 La mayor reducción en el tamaño del tumor se observó con las dosis más bajas (100 y 200 mg)  
· Hubo una correlación entre la actividad biológica en la piel y la exposición a EPZ-6438.  
· La exposición predicha por el modelo que da como resultado una inhibición casi máxima (90 %) se observa con una exposición sostenida a EPZ-6438 a una dosis de 800 mg.

Ejemplo 2. Comprimidos recubiertos con película

- 35 Las formulaciones de EPZ-6438 se prepararon de acuerdo con los métodos divulgados en este documento. La Tabla 3 a continuación proporciona los componentes y las cantidades de los mismos para los comprimidos de concentración de 50 mg, 100 mg y 200 mg:

Tabla 3. Componentes y composiciones de los comprimidos recubiertos con película de EPZ-6438

Componente	Composición			Especificación
	50 mg	100 mg	200 mg	
Comprimido central	mg	mg	mg	
(Fase interna)				
Sustancia farmacológica EPZ-6438 <sup>a</sup> (equivalente a forma libre)	57.1 (50.0)	114.1 (100.0)	228.3 (200.0)	Interna
Lactosa monohidrato <sup>b</sup>	17.0	34.1	68.1	NF
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	10.0	20.0	40.0	NF
Hidroxipropilcelulosa	4.0	8.0	16.0	NF
Aqua purificada <sup>c</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	USP
(Fase externa)				
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida <sup>d</sup>	5.0	10.0	20.0	NF
Glicolato de almidón sódico (Tipo A) <sup>d</sup>	5.0	10.0	20.0	NF
Esterato de magnesio <sup>d</sup>	1.9	3.8	7.6	NF
Subtotal	100.0	200.0	400.0	-
Recubrimiento de película				
Opadry 03F45063 RED	4.5	8.0	12.5	Interna
Aqua purificada <sup>c</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	USP
Peso total	104.5	208.0	412.5	-
NF = Formulario Nacional (EE. UU.), USP = Farmacopea de los Estados Unidos, q.s. = cantidad suficiente				
a: La cantidad del principio activo EPZ-6438 se ajusta según el factor de ajuste de potencia, un valor derivado del valor de ensayo en forma libre.				
b: La cantidad de compuesto de lactosa monohidrato se ajusta dependiendo de la cantidad del principio activo EPZ-6438 para mantener el peso constante de los comprimidos centrales.				
c: Eliminada durante el proceso de secado.				
d: Ajustado de acuerdo con el rendimiento de granulado clasificado por tamaño.				

5 Las pruebas de disolución se realizaron con comprimidos que contenían el Compuesto 1 HBr con una concentración equivalente a 50 mg, 100 mg y 200 mg de EPZ-6438 con un aparato estándar de la industria en condiciones de prueba estándar. Las Figs. 9 y 10 proporcionan los perfiles de disolución en diferentes condiciones.

#### Ejemplo 3. Preparación de las Formulaciones n.<sup>o</sup> 1-5 y Ejemplos Comparativos 1-8

Los componentes utilizados para la preparación de muestras se enumeran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Listado de componentes

Componente	Proveedor	Grado/Nombre del producto
Sustancia farmacológica EPZ-6438 (sal bromhidrato)	Eisai	
Lactosa monohidrato	DMV-Fonterra Excipients	Pharmatose 200M
Hidroxipropilcelulosa	Nippon Soda	Tipo SL
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	Shin-Etsu Chemical	Tipo LH21
Glicolato de almidón sódico	JRS Pharma	Explotab, Tipo A
Carmelosa cálcica	Gotoku Chemical	ECG-505
Almidón parcialmente pregelatinizado	Asahi Kasei Chemicals	Tipo PC-10
Croscarmelosa sódica	DSP Gokyo Food & Chemical	Ac-Di-Sol
crospovidona	International Specialty Products	Tipo XL10
carmelosa	Gotoku Chemical	Tipo NS-300

Componente	Proveedor	Grado/Nombre del producto
Celulosa microcristalina	Asahi Kasei Chemicals	Tipo UF702
Ácido silícico ligeramente anhidro	Nippon Aerosil	Aerosil 200
Almidón de maíz	Nihon Shokuhin Kako	
Aluminometasilicato de magnesio	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.	Neusilin US2
Copolímero de ácido metacrílico seco LD	Evonik Industries	Eudragit L100-55
Almidón de hidroxipropilo	Frued	HPS-101(W)
Estearato de magnesio	Mallinckrodt Japan	

En la Tabla 5 y la Tabla 6 a continuación se enumeran los componentes de las Formulaciones n.º 1 - 5 (denominados "Ej. 1" a "Ej. 5" en las Tablas 5 a 6) y los de los Ejemplos comparativos 1 - 8 (denominados como "Ej. C. 1" a "Ej. C. 8" en las Tablas 5-6), así como la cantidad de cada componente en cada muestra de formulación.

5

Tabla 5. (a escala de 50 comprimidos)

Componente	Formulación (mg/comprimido)					
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. C. 1	Ej. C. 2
Entre los gránulos	Sustancia farmacológica EPZ-6438 (sal bromhidrato) <sup>a</sup>	231.7	231.7	231.7	231.7	231.7
	Lactosa monohidrato	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7
	Hidroxipropilcelulosa	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	Glicolato de almidón sódico	40.0				
	Carmelosa cálcica		40.0			
	Croscarmelosa sódica			40.0		
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida				40.0	
	Almidón parcialmente pregelatinizado					40.0
	Crospovidona					40.0
Fuera de los gránulos	Glicolato de almidón sódico	40.0				
	Carmelosa cálcica		40.0			
	Croscarmelosa sódica			40.0		
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida				40.0	
	Almidón parcialmente pregelatinizado					40.0
	Crospovidona					40.0
	Estearato de magnesio	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
Peso total		400.0	400.0	400.0	400.0	400.0

a: Como es % (pureza como base libre) es 86.3 %. Equivalente a 200 mg de base libre EPZ-6438.

Tabla 6. (a escala de 12.5 comprimidos)

Componente	Formulación (mg/comprimido)						
	Ej. 5	Ej. C. 3	Ej. C. 4	Ej. C. 5	Ej. C. 6	Ej. C. 7	Ej. C. 8
Entre los gránulos	Sustancia farmacológica EPZ-6438 (sal bromhidrato) <sup>a</sup>	231.7	231.7	231.7	231.7	231.7	231.7
	Lactosa monohidrato	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7	64.7
	Hidroxipropilcelulosa	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	Carmelosa	40.0					
	Celulosa microcristalina		40.0				
	Ácido silícico anhidro ligero			10.0			

Componente	Formulación (mg/comprimido)						
	Ej. 5	Ej. C. 3	Ej. C. 4	Ej. C. 5	Ej. C. 6	Ej. C. 7	Ej. C. 8
Almidón de maíz				40.0			
					40.0		
						40.0	
							40.0
Fuera de los gránulos	Carmelosa	40.0					
	Celulosa microcristalina		40.0				
	Ácido silícico anhidro ligero			10.0			
	Almidón de maíz				40.0		
	Aluminometasilicato de magnesio					40.0	
	Copolímero de ácido metacrílico seco LD						40.0
	Almidón de hidroxipropilo						40.0
	Esterato de magnesio	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6
Peso total		400.0	400.0	340.0	400.0	400.0	400.0

a: Como es % (pureza como base libre) es 86.3 %. Equivalente a 200 mg de base libre EPZ-6438.

La Formulación n.º 1 se preparó de acuerdo con el siguiente método. Se prepararon otras muestras usando un método similar al de la Formulación n.º 1 excepto por la diferente escala de granulación en húmedo y/o los diferentes componentes y sus cantidades. El proceso de granulación en húmedo de las muestras mostradas en la Tabla 5 se realizó a escala de 50 comprimidos. El proceso de granulación de las muestras mostradas en la Tabla 6 se realizó a escala de 12.5 comprimidos. La cantidad pesada de componentes se calculó con base en la escala de granulación en húmedo y la formulación que se muestra en las Tablas 5 y 6.

#### Preparación de la Formulación n.º 1

- 10 Se mezclaron 11.59 g del principio activo EPZ-6438, 3.23 g de lactosa monohidrato, 0.80 g de hidroxipropilcelulosa y 2.00 g de glicolato de almidón sódico usando un mortero y una mano. La mezcla se granuló en húmedo usando mortero y mano con la adición gradual de la cantidad apropiada de agua purificada. Los gránulos húmedos se secaron utilizando un horno termostático ajustado a 70 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz con una abertura de 710 µm. Se añadieron a los gránulos tamizados 40.0 mg de glicolato de almidón sódico y 7.6 mg de esteárate de magnesio por 352.4 mg de gránulos tamizados, y los componentes se lubricaron mediante agitación en un vial de vidrio. Los gránulos lubricados equivalentes a un comprimido se comprimieron a 1450 kgf utilizando un tableteador de un solo punzón equipado con un punzón de 10.0 mm de diámetro, y se obtuvo el comprimido que contenía 200 mg del principio activo EPZ-6438 como base libre.

#### Ejemplo 4. Pruebas de disolución

- 20 La prueba de disolución se realizó usando el Aparato 2 (método de paletas) de acuerdo con <711> Disolución de la USP 37ava. Se seleccionaron una solución de HCl de 0.1 mol/L y un tampón de acetato de 50 mmol/L de pH 4.5 como medio de disolución y se prepararon de acuerdo con USP 37ava. Las condiciones de la prueba de disolución se resumen en la Tabla 7. Las muestras se recolectaron periódicamente de los recipientes en un tiempo predeterminado después de comenzar la prueba de disolución y se filtraron a través de un filtro UHE-1400 con una apertura de aproximadamente 20 µm. La solución estándar se preparó cerca de una concentración correspondiente al 100 % de disolución disolviendo el principio activo EPZ-6438 en el medio de disolución. La absorbancia de las muestras filtradas y la solución estándar se midieron mediante un espectrofotómetro y las velocidades de disolución se calcularon en función de la absorbancia y la concentración de la solución estándar.

Tabla 7

Parámetro	Condición
Medio de disolución	Solución de HCl de 0.1 mol/L o 50 mmol/L de tampón de acetato de pH 4.5

Parámetro	Condición
Cantidad media	900 mL
Temperatura media	37°C
Velocidad de las paletas	50 rpm
Tiempo de muestreo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min
Filtro de pretratamiento	UHE-1400 o equivalente (Dainippon Seiki, apertura de aprox. 20 µm)
Longitud de onda de medición	324 nm
Longitud de onda de referencia	650 nm
Longitud de la trayectoria de la luz	10 mm

#### Resultados de la prueba de disolución

La prueba de disolución se realizó usando 2 recipientes por cada muestra, y la tasa de disolución promedio se muestra en las Tablas 8-9 y las Figuras 11-14. Los resultados de la prueba de disolución en una solución de HCl de 0.1 mol/L se muestran en la Tabla 8 y las Figuras 11-12. Los resultados de la prueba de disolución en tampón de acetato de pH 4.5 se muestran en la Tabla 9 y las Figuras 13-14.

Tabla 8

	Disolución en 0.1 mol/L de HCl (%)							
	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Ej. 1	0.0	25.9	46.8	65.7	89.3	103.1	104.6	105.3
Ej. 2	0.0	19.9	42.2	65.4	85.9	103.9	104.5	104.9
Ej. 3	0.0	42.0	92.7	104.6	104.5	104.1	103.9	104.3
Ej. 4	0.0	12.8	35.6	61.9	92.3	102.3	102.2	102.4
Ej. 5	0.0	36.6	66.4	93.5	100.8	101.8	101.8	102.0
Ej. C. 1	0.0	10.6	20.5	29.7	38.3	53.1	71.6	87.0
Ej. C. 2	0.0	21.4	36.4	48.5	58.3	72.5	89.4	99.1
Ej. C. 3	0.0	11.2	17.4	21.7	25.7	31.8	38.8	44.3
Ej. C. 4	0.0	13.8	21.3	26.9	31.7	39.0	47.8	54.9
Ej. C. 5	0.0	12.1	23.9	35.2	44.4	60.3	78.3	91.7
Ej. C. 6	0.0	13.6	25.9	37.0	46.3	61.4	79.0	96.0
Ej. C. 7	0.0	11.6	18.4	23.2	27.0	33.6	41.3	47.5
Ej. C. 8	0.0	13.4	24.6	34.0	42.3	56.5	76.8	92.9

Tabla 9

	Disolución en acetato de pH 4.5 (%)							
	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Ej. 1	0.0	31.6	65.3	74.4	77.9	81.1	86.7	89.9
Ej. 2	0.0	9.4	13.6	28.3	40.3	47.7	53.5	57.0
Ej. 3	0.0	8.0	12.9	25.2	36.4	44.0	49.7	53.5
Ej. 4	0.0	13.7	19.5	25.7	29.2	33.3	37.7	41.2
Ej. 5	0.0	30.2	55.3	66.8	72.5	80.1	84.1	85.0
Ej. C. 1	0.0	5.4	9.8	13.4	16.7	21.7	29.5	38.4
Ej. C. 2	0.0	7.1	10.5	13.4	16.1	22.4	31.6	36.5
Ej. C. 3	0.0	1.9	3.3	4.2	5.1	6.4	8.2	9.4
Ej. C. 4	0.0	1.9	3.3	4.5	5.5	7.2	9.4	11.1
Ej. C. 5	0.0	2.4	3.8	4.9	5.8	7.5	9.4	11.1

	Disolución en acetato de pH 4.5 (%)							
	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Ej. C. 6	0.0	1.3	2.5	3.4	4.2	5.7	7.5	9.1
Ej. C. 7	0.0	1.6	2.8	4.0	4.9	6.6	8.6	10.2
Ej. C. 8	0.0	11.7	24.6	34.3	41.5	48.7	55.1	59.7

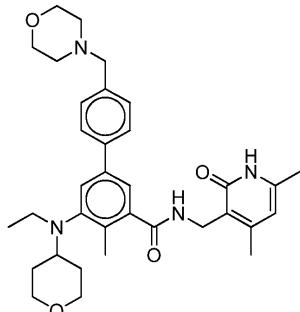
Las Formulaciones n.<sup>o</sup> 1-5 se disolvieron rápidamente en una solución de HCl de 0.1 mol/L, y la tasa de disolución promedio alcanzó más del 80 % a los 30 minutos. Además, la velocidad de disolución promedio en tampón de acetato de pH 4.5 de las Formulaciones n.<sup>o</sup> 1-4 alcanzó el 40 % o más a los 30 minutos. Especialmente, las Formulaciones n.<sup>o</sup> 1 y 5 se disolvieron en un 80 % o más a los 30 minutos en tampón de acetato de pH 4.5.

La cita de publicaciones y documentos de patentes no pretende ser una admisión de que alguno es un estado de la técnica pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto al contenido o la fecha de los mismos. Una vez que se ha descrito la invención a modo de descripción escrita, los expertos en la materia reconocerán que la invención se puede practicar en una variedad de realizaciones y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación tienen fines ilustrativos y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

La invención puede realizarse de otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en este documento. Por lo tanto, el alcance de la invención está indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica sólida que comprende un agente terapéutico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el agente terapéutico es N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida:



5 ("Compuesto 1")

o su sal, o una combinación de los mismos, y en el que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y una combinación de los mismos.

- 10 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la concentración del agente terapéutico en la formulación es equivalente a aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 65 % en peso del Compuesto 1.
- 15 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica y una combinación de los mismos.
- 15 4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de glicolato de almidón sódico, carmelosa y una combinación de los mismos.
- 20 5. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden además lactosa, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio o una combinación de los mismos.
- 20 6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que la formulación está en forma de un comprimido.
- 25 7. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el agente terapéutico es una sal bromhidrato del Compuesto 1.
- 25 8. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-20 % en peso de diluyente, aproximadamente 15-25 % en peso de desintegrante, aproximadamente 1-10 % en peso de aglutinante, aproximadamente 0.5-5 % en peso de lubricante y aproximadamente 1-10 % en peso de composición de recubrimiento.
- 30 9. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación comprende una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 12-18 % en peso de diluyente, aproximadamente 18-23 % en peso de desintegrante, aproximadamente 2-6 % en peso de aglutinante, aproximadamente 1-3 % en peso de lubricante y aproximadamente 2-6 % en peso de composición de recubrimiento.
- 35 10. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación consiste en una cantidad del agente terapéutico equivalente a aproximadamente 40-60 % en peso del Compuesto 1, aproximadamente 10-20 % en peso de lactosa monohidrato, aproximadamente 11-19 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 3-7 % en peso de glicolato de almidón sódico, aproximadamente 1-10 % en peso de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente 0.5 - 5 % en peso de estearato de magnesio y aproximadamente 1-10 % en peso de una composición de recubrimiento.
- 35 11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación farmacéutica es un comprimido recubierto con película que consta de una fase interna, una fase externa y un recubrimiento de película;
- 40 en la que la fase interna consta de aproximadamente 228.3 mg de una sal bromhidrato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, aproximadamente 68.1 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 40.0 mg de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y aproximadamente 16.0 mg de hidroxipropilcelulosa;

en la que la fase externa consta de aproximadamente 20.0 mg de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aproximadamente 20.0 mg de glicolato de almidón sódico; y aproximadamente 7.6 mg de estearato de magnesio; y en la que la capa de película consta de 12.5 mg de Opadry 03F45063 RED.

12. Un proceso para elaborar una formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, comprendiendo el proceso:

- a) mezclar un agente terapéutico, un diluyente, un desintegrante y/o un lubricante para formar una primera mezcla, en la que el agente terapéutico es N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)methyl)-5-(ethyl(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, una de sus sales, o una combinación de los mismos, y opcionalmente una o más de las etapas seleccionadas de:
- b) añadir a la primera mezcla una solución acuosa basada en un disolvente orgánico o una mezcla orgánica/acuosa que comprende un aglutinante para formar una segunda mezcla;
- c) granular la segunda mezcla para formar granulados húmedos;
- d) secar los granulados húmedos para formar granulados secos;
- e) selección por tamaño de los granulados secos para obtener granulados clasificados por tamaño;
- f) mezclar los granulados clasificados por tamaño con un lubricante y un segundo desintegrante para formar una tercera mezcla;
- g) comprimir la tercera mezcla para formar comprimidos; y
- h) aplicar una suspensión de recubrimiento a los comprimidos para generar comprimidos recubiertos con película.

13. El método de la reivindicación 12, en el que:

- a) el diluyente es lactosa monohidrato,
- b) el desintegrante es hidroxipropilcelulosa poco sustituida;
- c) el aglutinante es hidroxipropilcelulosa;
- d) el lubricante es estearato de magnesio;
- e) el segundo desintegrante comprende hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón sódico o una combinación de los mismos;
- f) la suspensión de recubrimiento comprende hipromelosa;
- g) la suspensión de recubrimiento comprende además agua, talco y/o macrogol; y/o
- h) la suspensión de recubrimiento comprende además uno o más colorantes.

14. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10,

- 30 en la que al menos el 90 %, o al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico está configurado para ser liberado después de 60 min; o  
en la que al menos el 90 %, o al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico está configurado para ser liberado después de 45 min; o  
en la que al menos el 80 %, o al menos el 70 %, o al menos el 60 % del agente terapéutico está configurado para ser liberado después de 30 min; o  
en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 70 % en el medio de disolución (pH 1.2, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 60 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37; o  
en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 70 % en el medio de disolución (pH 1.2, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 45 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37; o  
en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 70 % en el medio de disolución (pH 1.2, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37; preferiblemente en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 80 % en el medio de disolución (pH 1.2, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución utilizando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.

- 55 15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 60 % en el medio de disolución (tampón de acetato de pH 4.5, 37 ± 0.5 °C) dentro de los 60 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37, o

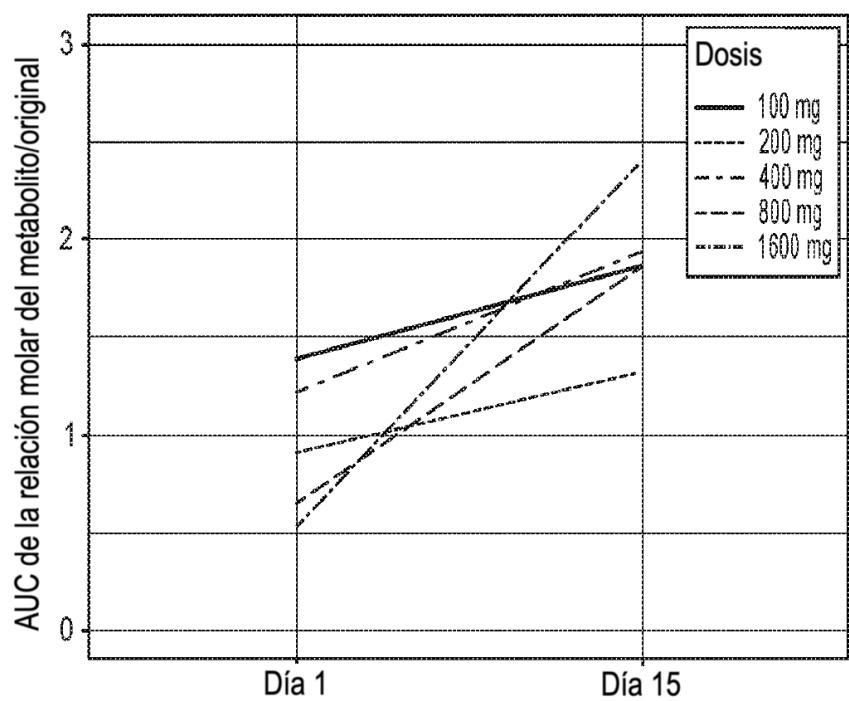
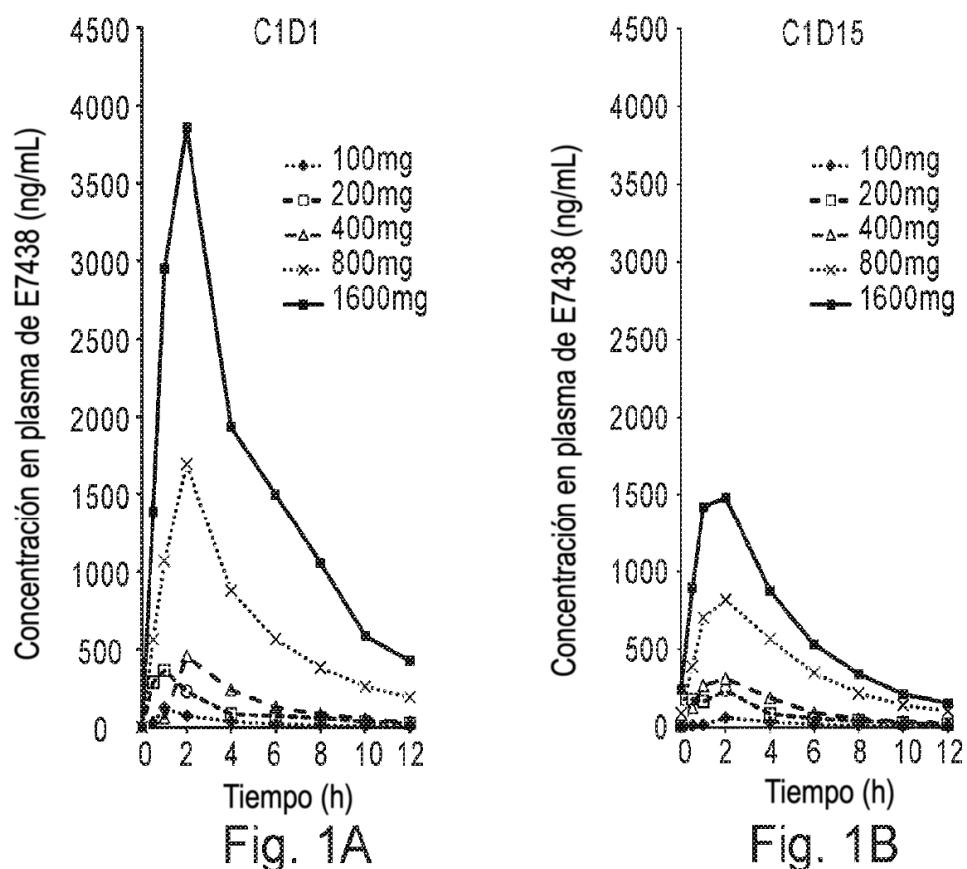
en la que la formulación farmacéutica tiene una tasa de disolución de al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 75 %, o al menos aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 60 % en el medio de disolución (tampón de acetato de pH 4.5,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) dentro de los 30 minutos desde el inicio del estudio de disolución usando el Aparato 2 (Aparato de paletas, velocidad de paletas; 50 rpm) de acuerdo con el procedimiento para la forma de dosificación de liberación inmediata en la Prueba de disolución 6.10 de JP16 o <711> Disolución de la USP37.

5 16. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 o 15, para uso como medicamento.

10 17. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 o 15, para uso en el tratamiento del cáncer.

18. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el cáncer es

- (i) cáncer avanzado, refractario o resistente;
- (ii) un cáncer con deficiencia de INI-1;
- (iii) un tumor sólido, por ejemplo, adenocarcinoma colorrectal, colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, sarcoma de Ewing, sarcoma sinovial, sarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, adenocarcinoma prostático, sarcoma rabdoide, tumor rabdoide maligno y carcinoma urotelial;
- (iv) un linfoma de células B, por ejemplo, un linfoma difuso de células B grandes y un linfoma de la zona marginal;
- (v) linfoma folicular; o
- (vi) un cáncer con metilación aberrante de H3-K27.

**Fig. 2**

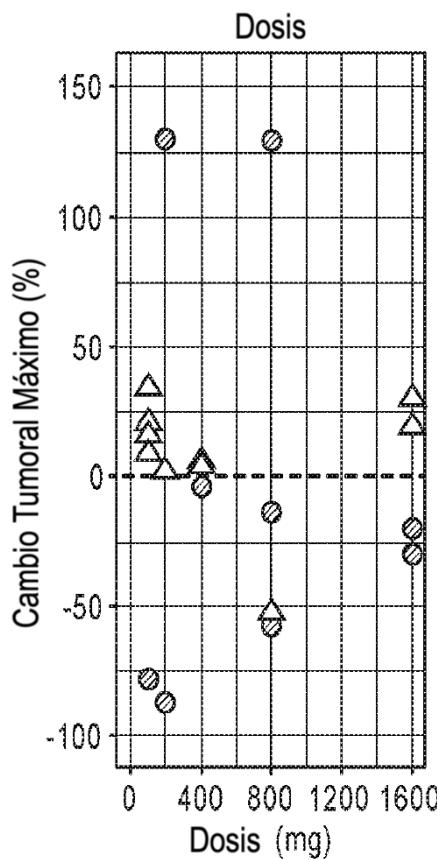


Fig. 3A

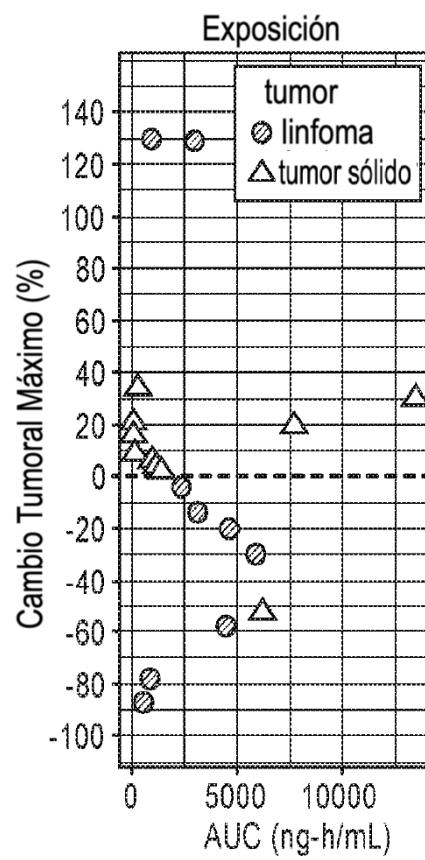


Fig. 3B

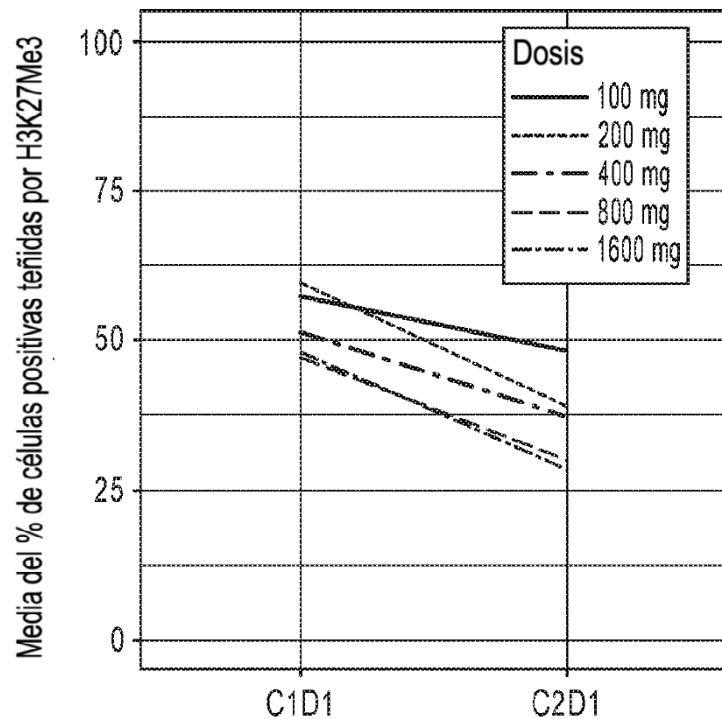


Fig. 4

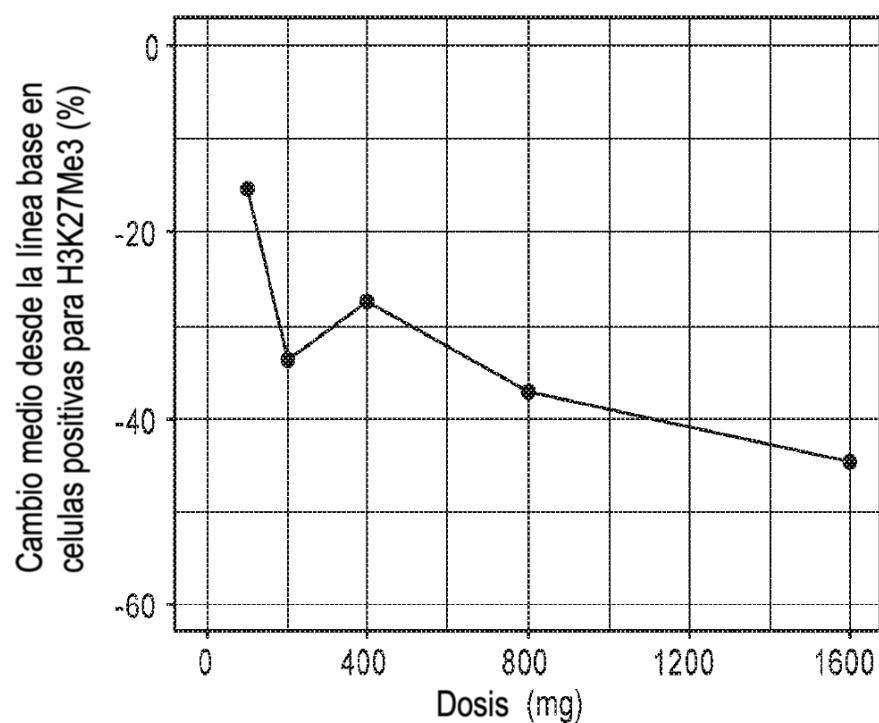


Fig. 5

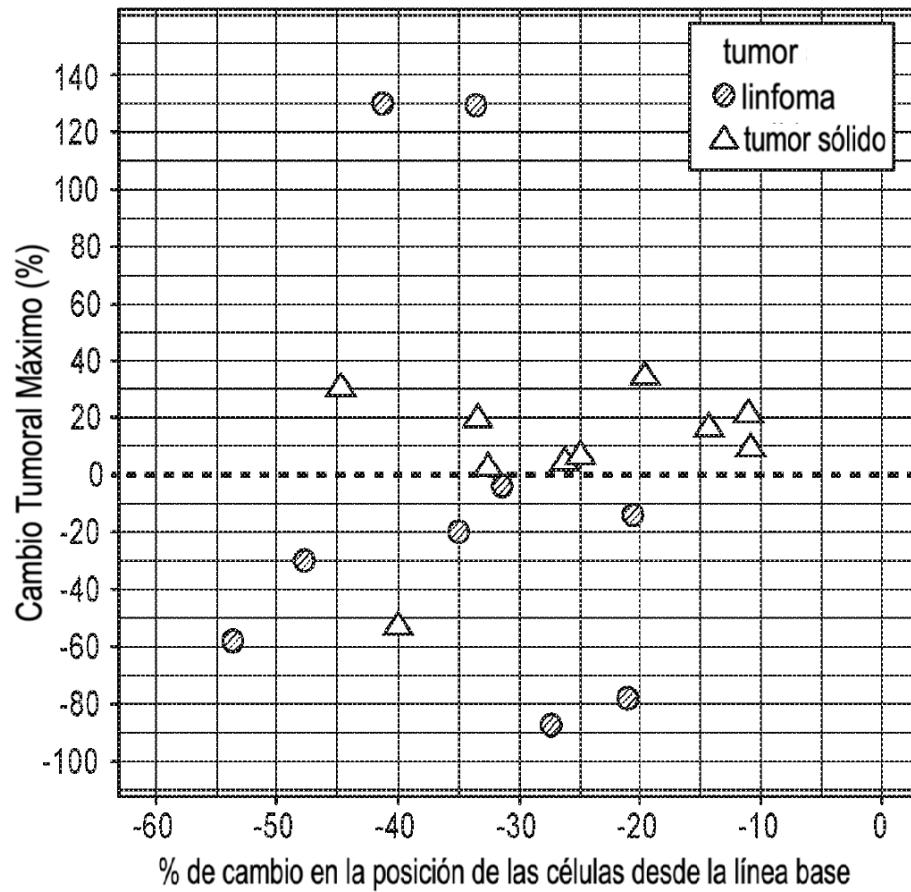


Fig. 6

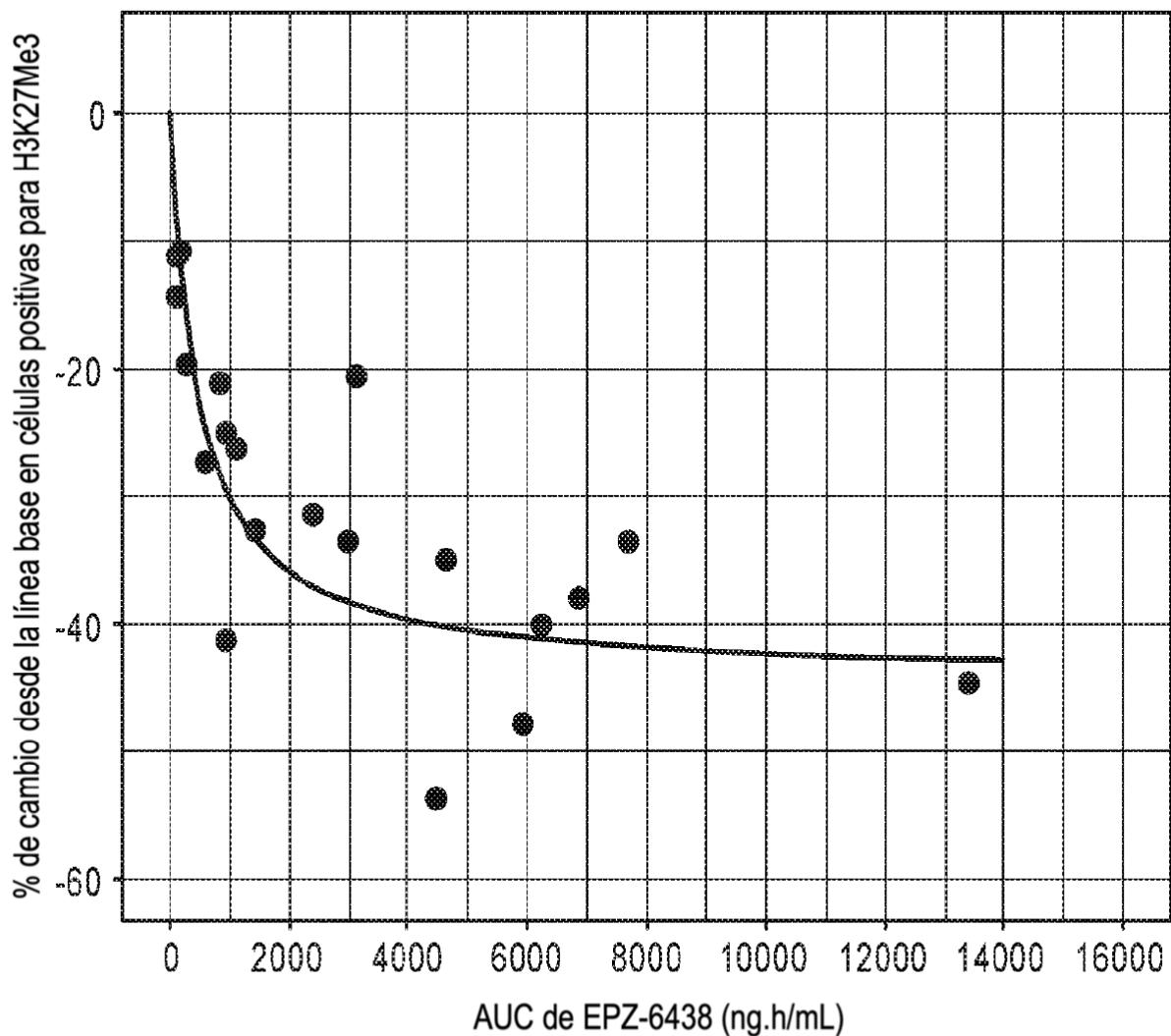


Fig. 7

	Componente	Etapa de fabricación
Etapa 1	Principio activo EPZ-6438 Lactosa Monohidrato Hidroxipropil celulosa poco sustituida	Mezcla
Etapa 2	Agua Purificada Hidroxipropil Celulosa	Granulación
Etapa 3		Secado
Etapa 4		Clasificación por tamaño
Etapa 5	Hidroxipropil celulosa poco sustituida Glicolato de almidón sódico Esterato de magnesio	Lubricación
Etapa 6		Tableteo
Etapa 7	Opadry 03F45063 RED Agua Purificada	Recubrimiento de película

Fig. 8

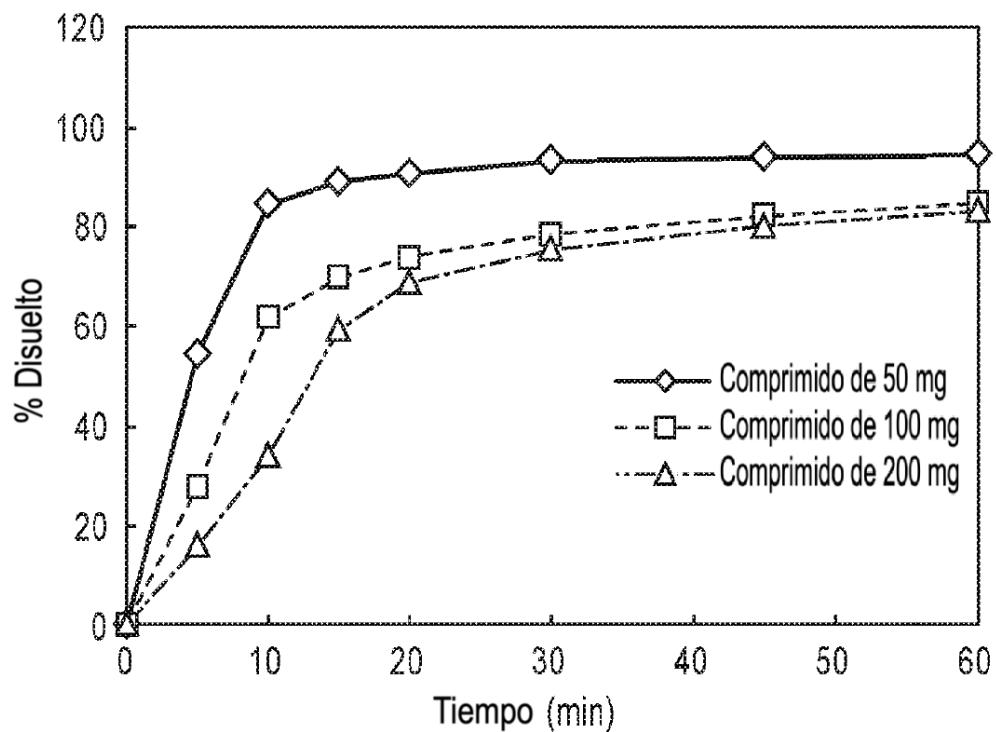


Fig. 9

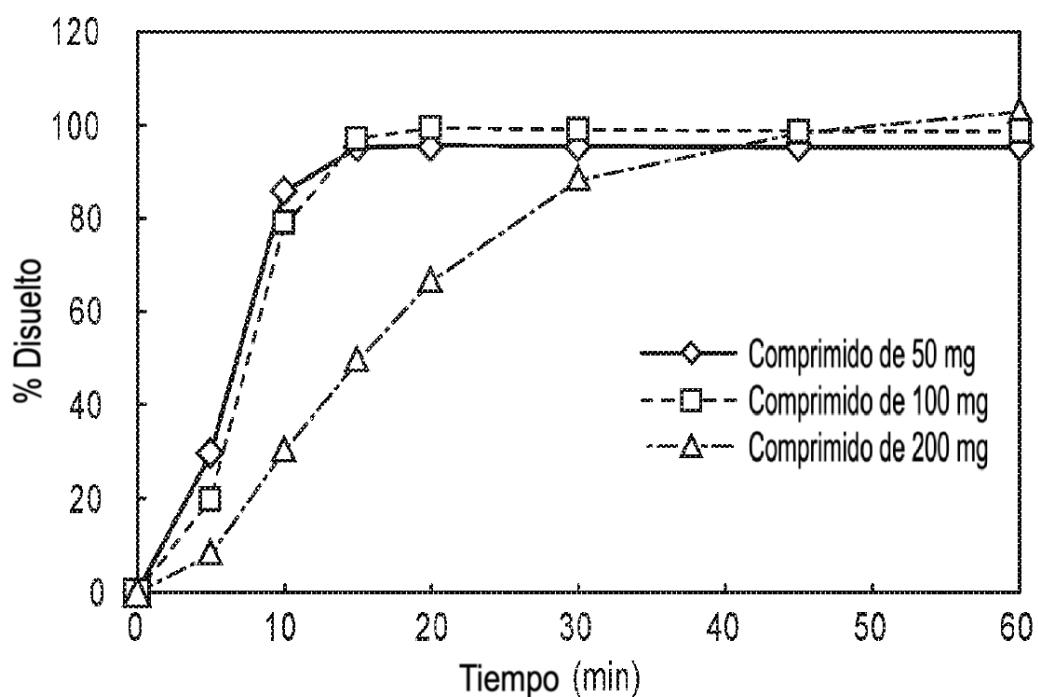


Fig. 10

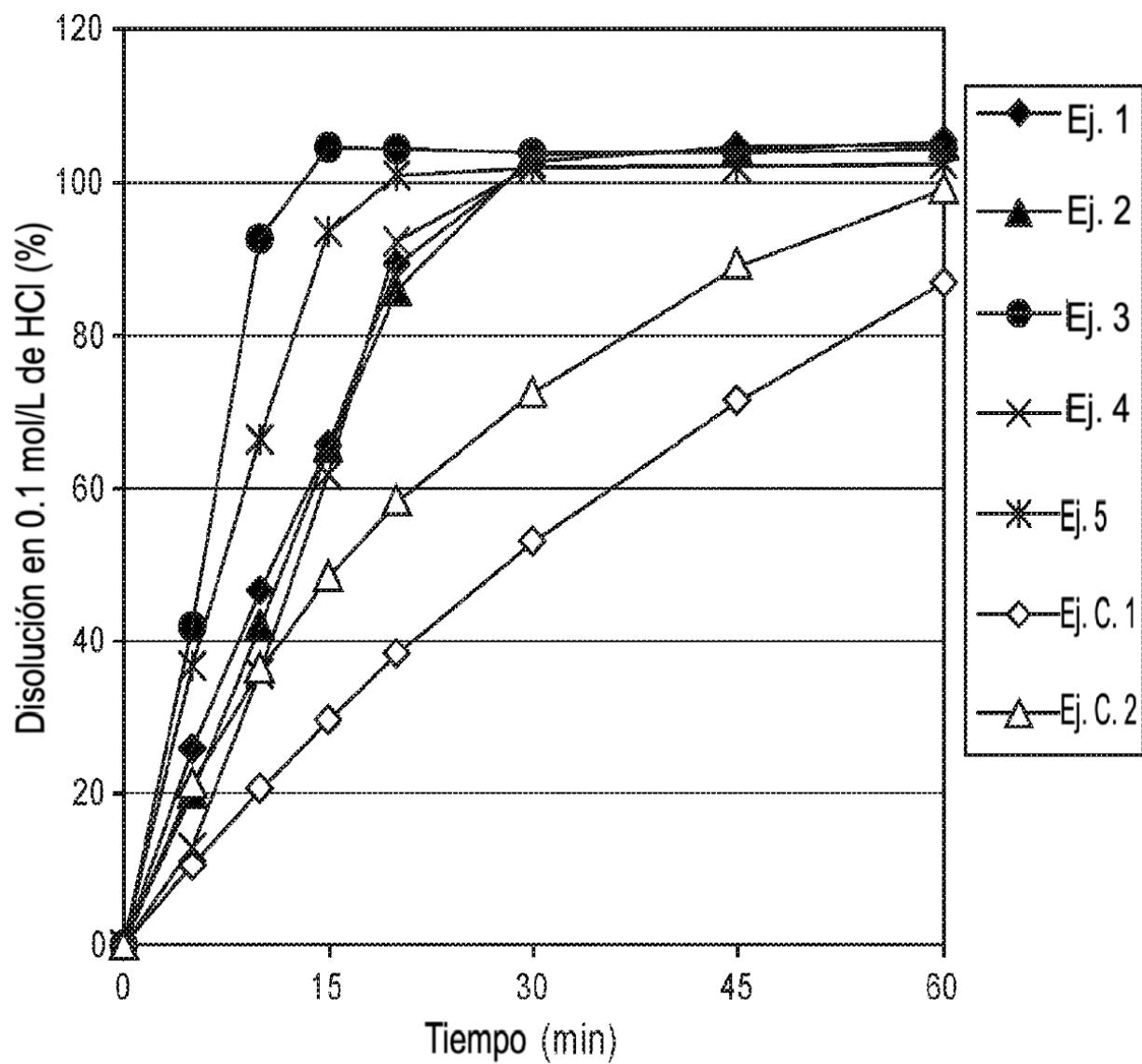


Fig. 11

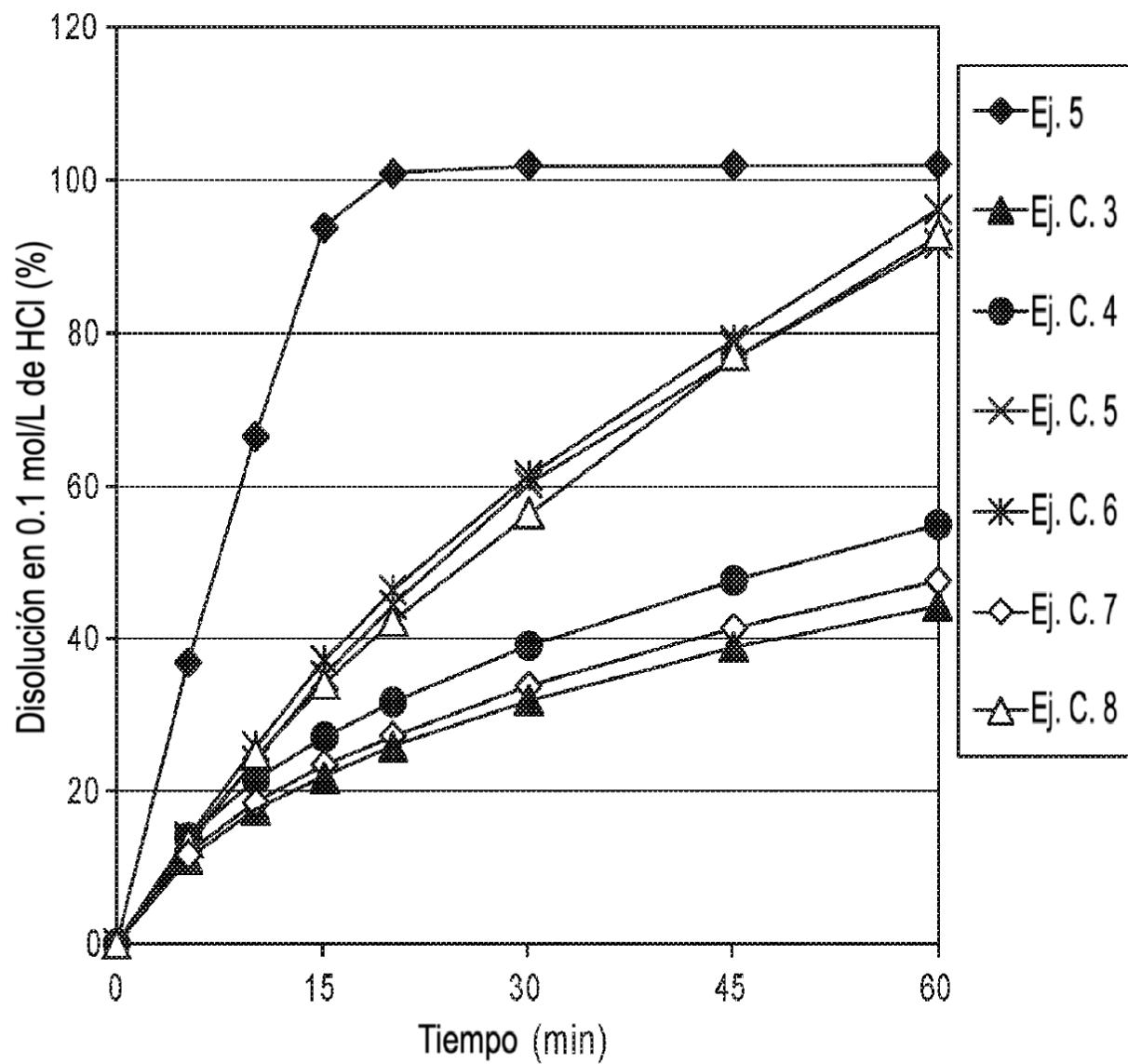


Fig. 12

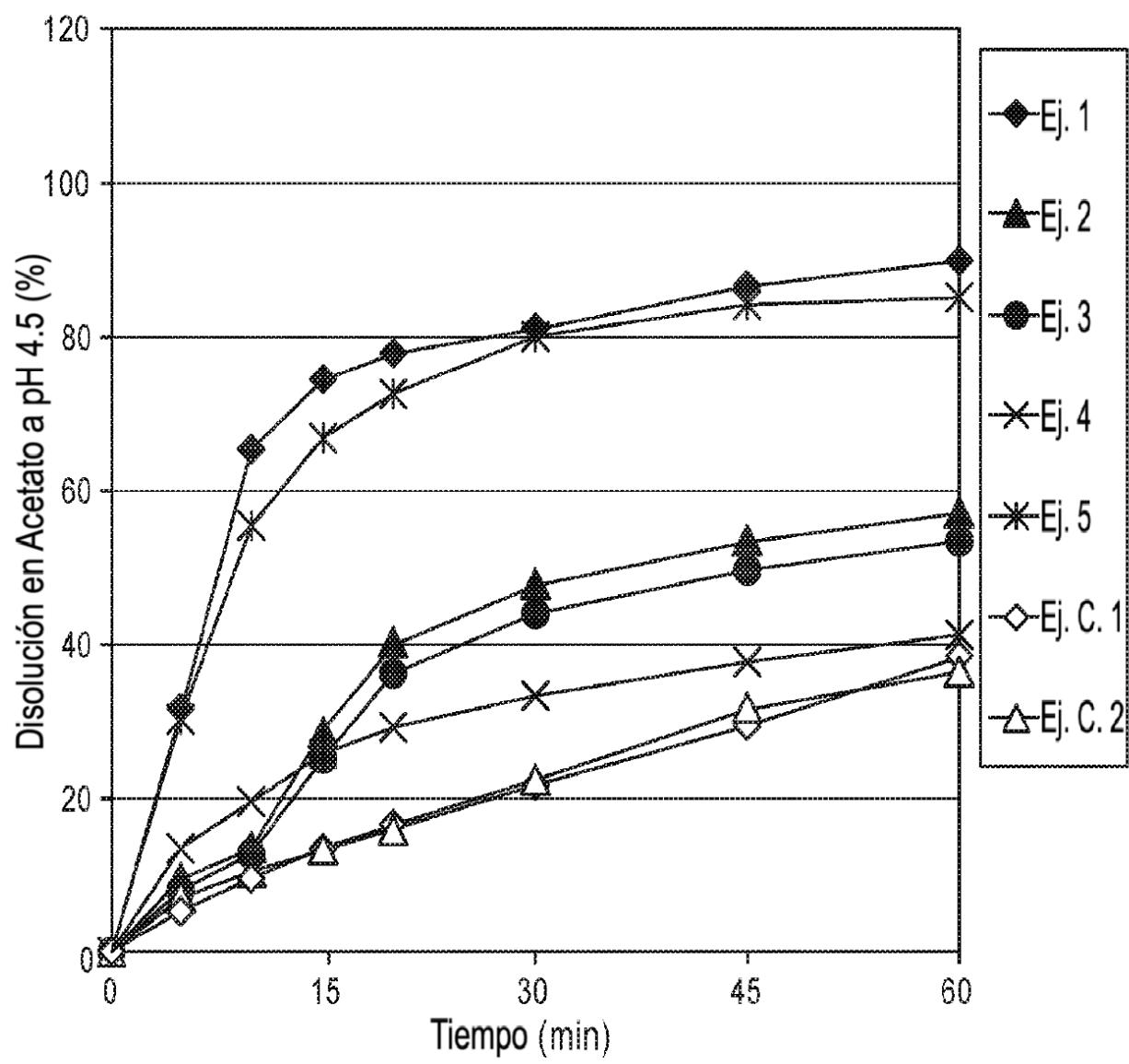


Fig. 13

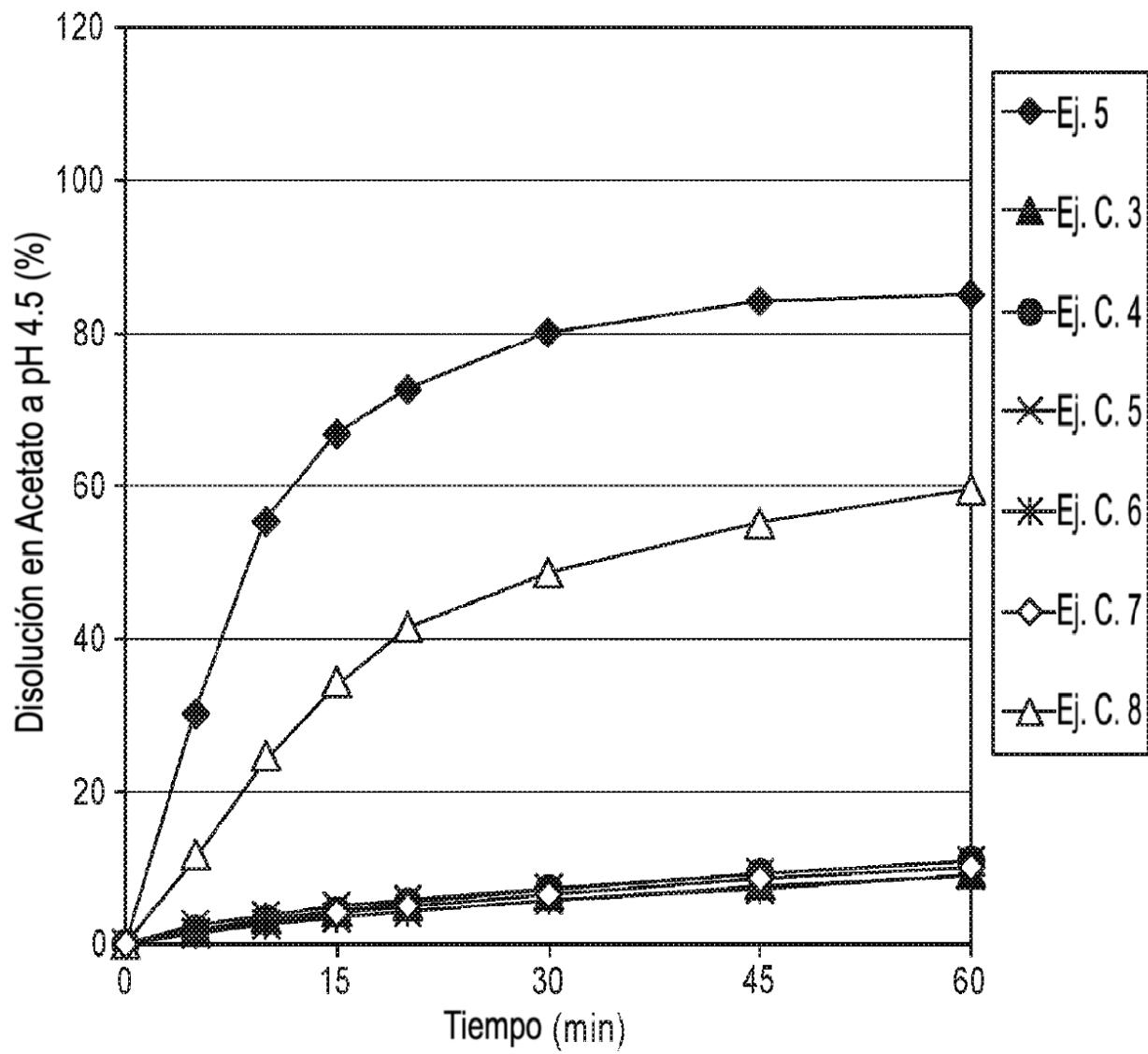


Fig. 14

**Fig. 15A**  
**Farmacocinética de EPZ-6438**

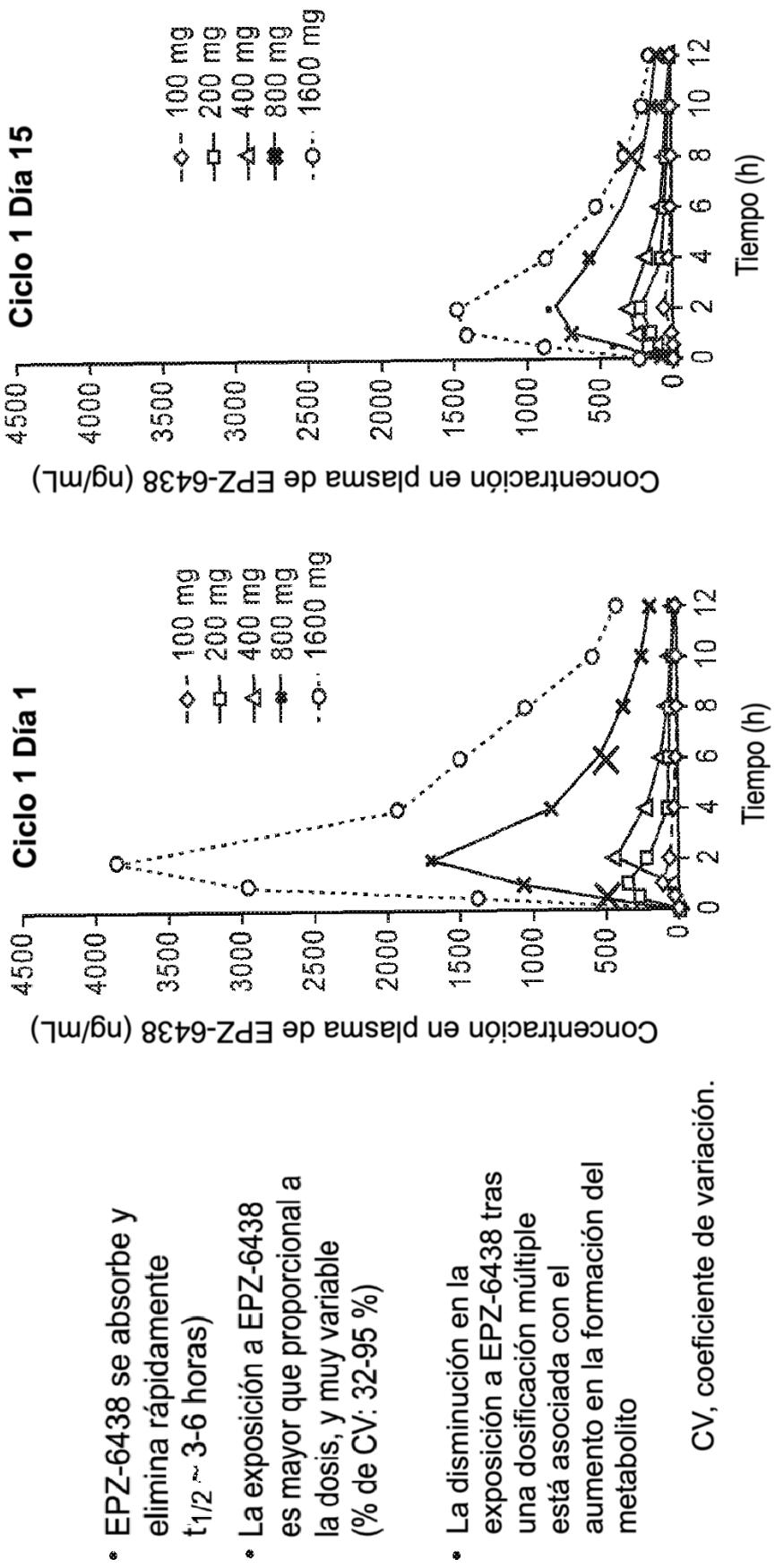
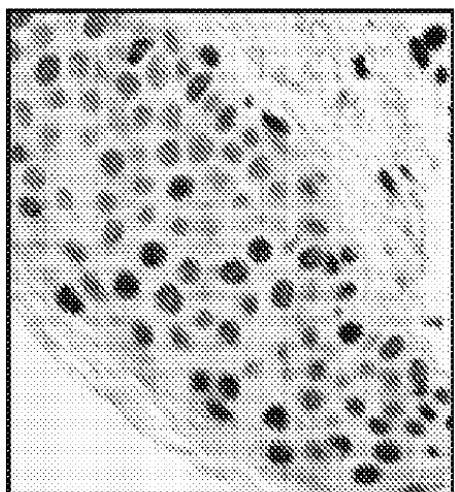


Fig. 15B

Farmacodinámica de EPZ-6438 en la Piel

**Ejemplo de actividad biológica  
(inhibición de histona H3K27Me3  
demostrada por IHC)**



Línea Base

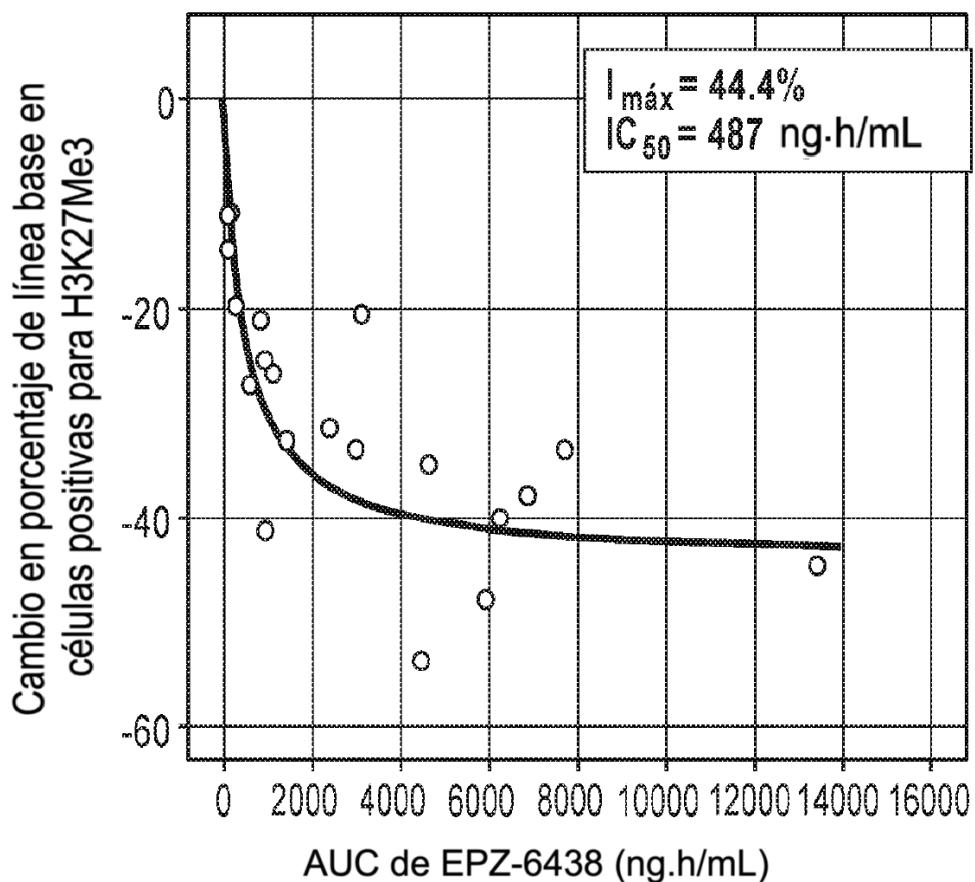


Ciclo 2 Día 1

Fig. 15C

## Farmacodinámica de EPZ-6438 en la Piel

### Correlación entre inhibición de la metilación de histona y exposición



La inhibición máxima ( $IC_{90} = 4421 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) se predice con la exposición observada para la dosis de 800 mg ( $AUC_{\text{día } 15} = 4553 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )

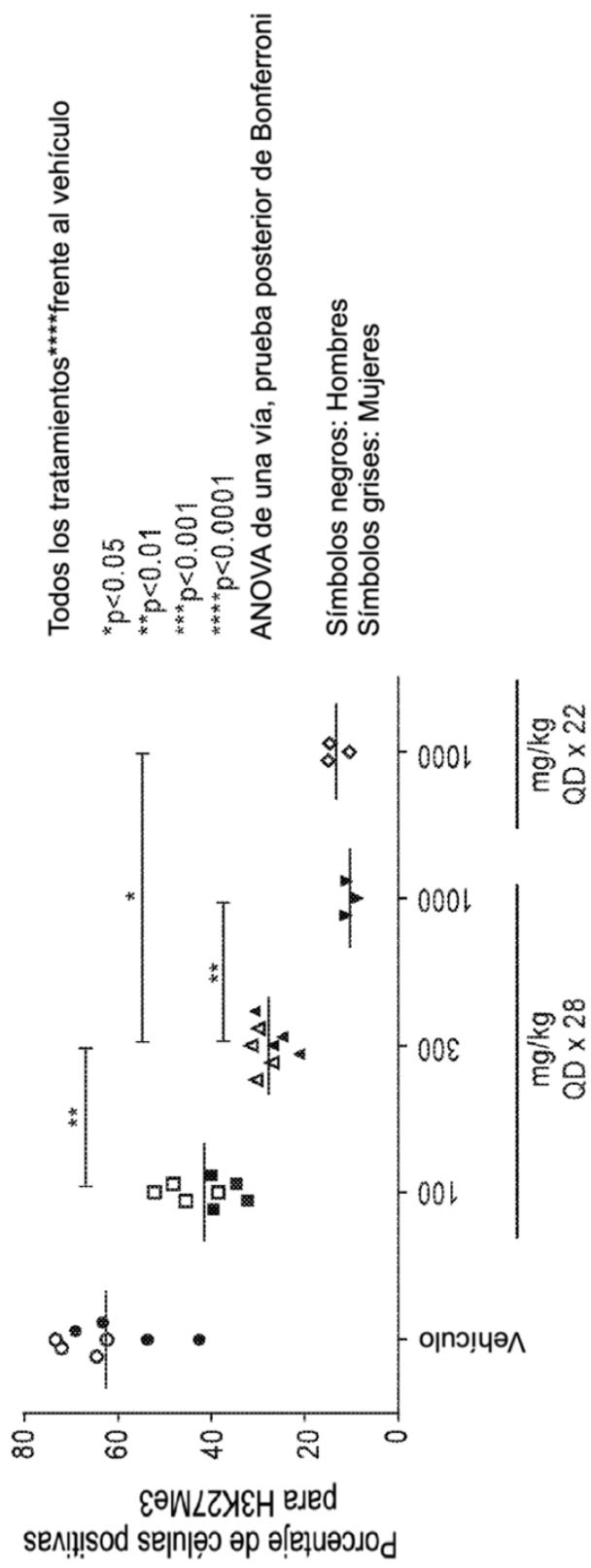
Fig. 16A

Análisis Avanzado de Imágenes de Trimitilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosisificados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat

Resultados

Estudios Preclínicos de H3K27me3

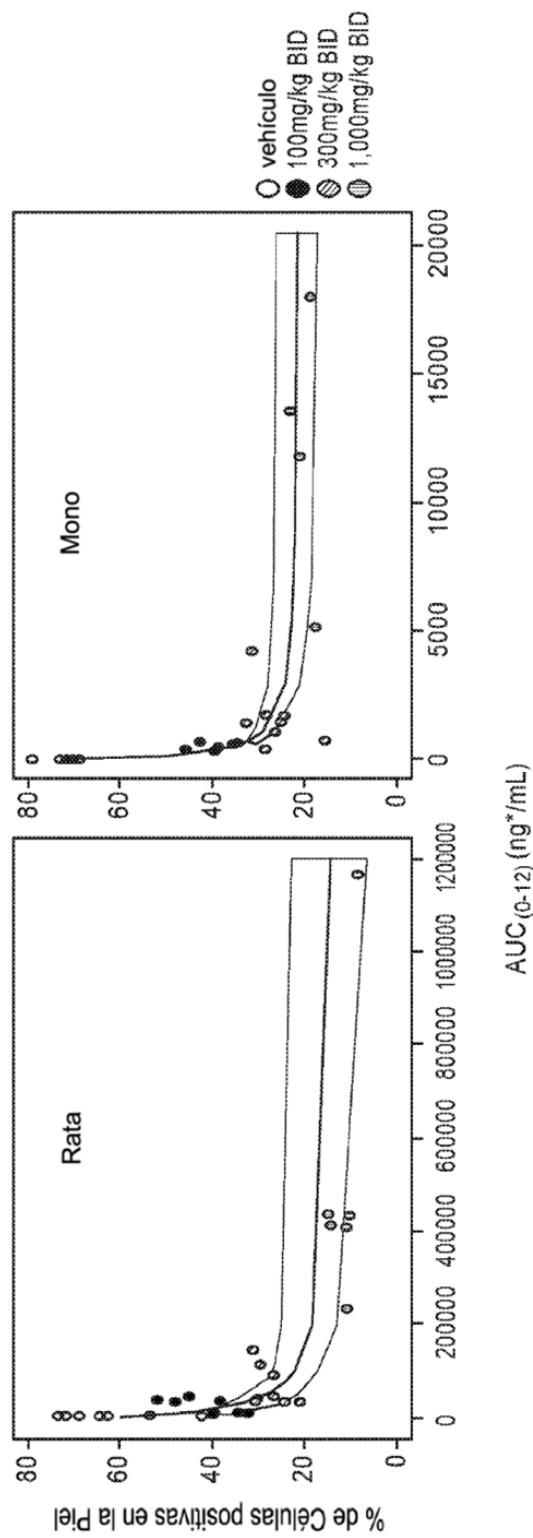
La inhibición de EZH2 conduce a una disminución de H3K27me3 en la epidermis de la piel de ratas tratadas con dosis crecientes de tazemetostat durante 28 días.



**Fig. 16B**  
**Análisis Avanzado de Imágenes de Trimetilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosisificados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat**

### Resultados

Relación entre exposición sistémica en estado estacionario y la marca de H3K27me3 en la epidermis de la piel de especies preclínicas



## Fig. 16C

### Análisis Avanzado de Imágenes de Trimetilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosisificados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat

#### Resultados

##### Descripción general de Capas Epidérmicas Humanas

Una imagen de H&E de la piel que delinea las múltiples capas/estrato: (a) capa epidérmica completa, (b) basal, la capa única de células en la base de la epidermis y (c) estrato espinoso.

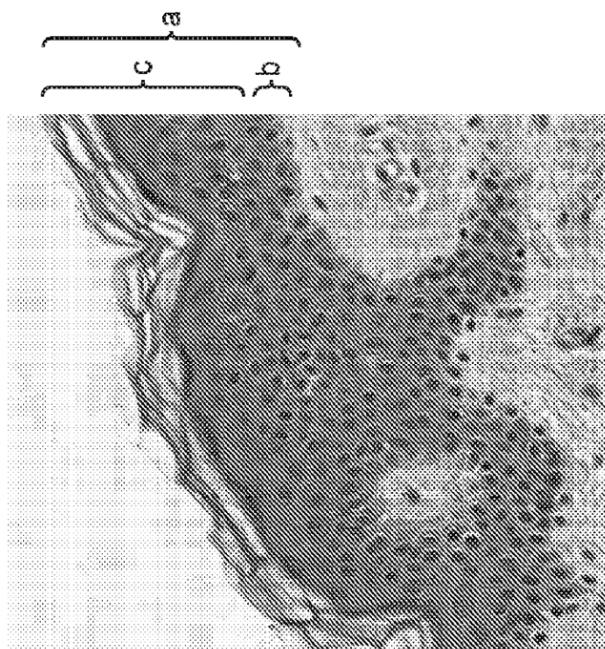


Fig. 16D

Análisis Avanzado de Imágenes de Trimetilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosisificados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat

Resultados

PD Clínica de H3K27me3  
Biopsias de piel en la línea base exhiben H3K27me3 nuclear uniforme en toda la epidermis. Las muestras de dosis posteriores recogidas a las cuatro semanas muestran menor tinción en el estrato basal mientras que el estrato basal aparece mínimamente afectado

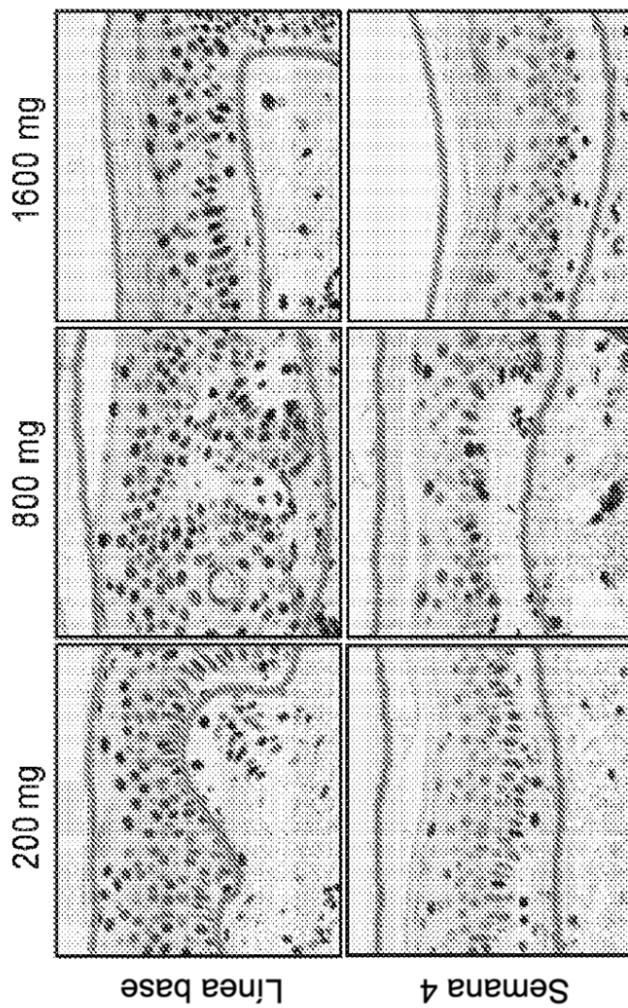


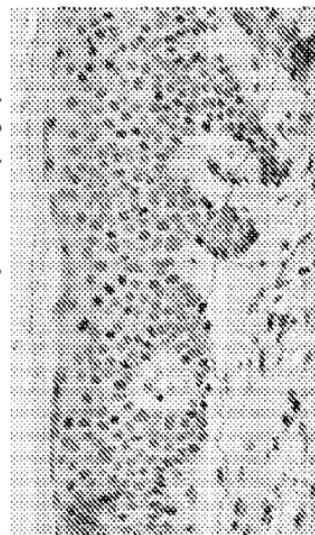
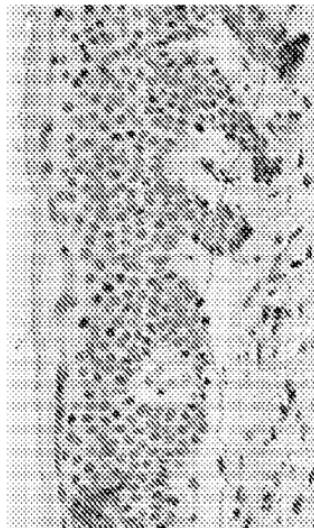
Fig. 16E

Análisis Avanzado de Imágenes de Trimetilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosisficiados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat

Resultados

Análisis de Imágenes

El análisis de imágenes identifica núcleos positivos (contorno azul oscuro) y negativos (contornos de agua) dentro de la región epidérmica de piel humana.



Los contornos de los núcleos en verde representan las células basales segregadas del estrato espinoso (rojo).

Fig. 16F

**Análisis Avanzado de Imágenes de Trimetilación de H3K27 en la Piel de Sujetos Dosificados con el Inhibidor de EZH2 Tazemetostat**

**Resultados**

Análisis de la relación PK/PD Humana

El cambio fraccional de la línea base cuando se compara tanto la dosis del Día 28 (izquierda) como el AUC (derecha) exhibe una correlación mejorada de H3K27me3 en el estrato espinoso frente a la epidermis.

