

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 959 267**

(51) Int. Cl.:

A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2017 PCT/US2017/012450**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2017 WO17120415**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2017 E 17736390 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3399981**

(54) Título: **Formas sólidas de 2-(4-clorofenil)-n-((2-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y sus composiciones farmacéuticas y usos**

(30) Prioridad:

08.01.2016 US 201662276750 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2024

(73) Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

(72) Inventor/es:

**FERNANDEZ, PAUL, F.;
FERRETTI, ANTONIO, C.;
KOTHARE, MOHIT, A.;
LI, YING;
MAN, HON-WAH y
ZHANG, WEIHONG**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 959 267 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de 2-(4-clorofenil)-n-((2-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y sus composiciones farmacéuticas y usos

5

1. CAMPO

En el presente documento se proporcionan formas sólidas de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, composiciones farmacéuticas de estas y sus usos para el tratamiento de enfermedades o trastornos.

10

2. ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

2.1 PATOBIOLOGÍA DEL CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES

15

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anómalas que derivan de un tejido normal determinado, la invasión de tejidos adyacentes por parte de estas células anómalas o la propagación linfática o hemática de las células malignas hacia los nódulos linfáticos regionales y hacia sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos menores, que en ciertas condiciones pueden evolucionar hacia una neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de forma clonal y desarrollar una capacidad cada vez mayor de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las que las células neoplásicas evaden la vigilancia inmunitaria del hospedador. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3.^a ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

25

Existe una gran variedad de cánceres, los cuales se describen detalladamente en la bibliografía médica. Algunos ejemplos incluyen los cánceres de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer sigue aumentando a medida que la población general envejece, ya que se desarrollan nuevos cánceres, y a medida que crecen las poblaciones propensas a padecerlo (p. ej., personas infectadas con el sida o que se exponen de forma excesiva a la luz del sol). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de las neoplasias hemáticas (p. ej., mieloma múltiple), existen pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional no funciona y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por consiguiente, existe una enorme demanda de composiciones y métodos nuevos que se puedan utilizar para tratar a pacientes con cáncer.

30

Muchos tipos de cánceres se asocian con la formación de vasos sanguíneos nuevos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han elucidado varios de los mecanismos involucrados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por parte de las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Algunos ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), la angiogenina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF- α . Como alternativa, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos mediante la producción de proteasas y la descomposición posterior de la matriz extracelular en la que se almacenan algunas citocinas (p. ej., b-FGF). La angiogénesis también se puede inducir indirectamente mediante la captación de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y la liberación posterior de citocinas angiogénicas (p. ej., TNF- α , b-FGF). El documento WO2010/053732 divulga derivados de isoindolina para su uso en el tratamiento del cáncer.

45

También existe una variedad de otras enfermedades y trastornos que se asocian con, o se caracterizan por, una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, se ha determinado la presencia de una angiogénesis potenciada o no regulada en una serie de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. Algunos ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retroental, artritis y vitreoretinopatía proliferativa.

50

Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluido el TNF α , pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de varias enfermedades y afecciones.

55

2.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER

60

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualesquier referencias en la descripción a los métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

65

La terapia actual para el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, p. ej., Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia para el cáncer también podría implicar una terapia biológica o inmunoterapia. Todas estas estrategias presentan inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía,

- por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud del paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, puede suceder que la cirugía no elimine completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación solo es eficaz cuando el tejido neoplásico exhibe una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. La terapia hormonal rara vez se suministra como un agente único.
- 5 Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, se utiliza a menudo para prevenir o retrasar la recidiva del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayoría de las células cancerosas. El número de terapias biológicas e inmunoterapias es limitado y estas pueden producir efectos secundarios tales como sarpullidos o hinchazón, síntomas parecidos a los de la gripe, que incluyen fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del aparato digestivo o reacciones alérgicas.
- 10 Con respecto a la quimioterapia, existen varios agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, ya sea de forma directa o indirecta inhibiendo la biosíntesis de precursores de un desoxirribonucleótido trifosfato, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concurrente. Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10.^a Ed. (McGraw Hill, Nueva York).
- 15 A pesar de la disponibilidad de varios agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia presenta muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., cap. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, que incluyen náusea intensa, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, a menudo se observa que estas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento son resistentes a otros fármacos, incluso si estos agentes actúan mediante un mecanismo diferente al de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Se hace referencia a este fenómeno como resistencia a múltiples fármacos o fármacos pleotrópicos. Debido a la resistencia a los fármacos, muchos cánceres son o se vuelven refractarios a los protocolos estándar de tratamiento quimioterapéutico.
- 20 Otras enfermedades y afecciones asociadas con, o caracterizadas por, una angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como la protamina, heparina y los esteroides son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297:307 (1982); Folkman *et al.*, *Science* 221:719 (1983); y Patentes de EE. UU. N.^os 5 001 116 y 4 994 443.
- 25 A pesar de ello, existe una necesidad significativa de disponer de métodos seguros y eficaces de tratamiento, prevención y gestión del cáncer y otras enfermedades y afecciones, incluidas las enfermedades que sean refractarias a los tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal, a la vez que reduzcan o eviten las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.
- 30

2.3 FORMAS SÓLIDAS

- 35 La preparación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico es compleja, ya que un cambio en la forma sólida puede afectar a varias propiedades físicas y químicas, lo que puede proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, la formulación, la estabilidad y la biodisponibilidad, entre otras características farmacéuticas importantes. Los posibles sólidos farmacéuticos incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Los sólidos amorfos se caracterizan por una carencia de orden estructural de largo alcance, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por una periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; en ocasiones, se seleccionan sólidos amorfos basándose, p. ej., en un perfil de disolución mejorado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser deseables por propiedades tales como, p. ej., estabilidad física o química (véase, p. ej., S. R. Vippagunta *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).
- 40 Ya sean cristalinas o amorfas, las posibles formas sólidas de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede surgir potencialmente, p. ej., del fenómeno de polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (véase, p. ej., S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de estudiar los polimorfos fue subestimada en el caso de Ritonavir, un inhibidor de 45 proteasas del VIH que se formuló en forma de cápsulas de gelatina blanda. Unos dos años después de lanzar el producto al mercado, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación hizo necesaria la retirada del producto del mercado hasta que se pudo desarrollar una formulación más uniforme (véase S. R. Chemburkar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).
- 50 Puede surgir una diversidad adicional entre las posibles formas sólidas de un compuesto farmacéutico, p. ej., de la posibilidad de sólidos de múltiples componentes. Los sólidos cristalinos que comprenden dos o más especies iónicas se pueden denominar sales (véase, p. ej., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Otros tipos de sólidos de múltiples componentes que pueden ofrecer potencialmente otras mejoras de las propiedades para un compuesto farmacéutico o una sal de este incluyen, p. ej., hidratos, solvatos, cocristales y clatratos, entre otros (véase, p. ej., S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). Además, las formas cristalinas de múltiples componentes pueden ser propensas potencialmente
- 55

al polimorfismo, en donde una composición de múltiples componentes determinada puede existir en más de una disposición cristalina tridimensional. La preparación de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, eficaz, estable y comercializable.

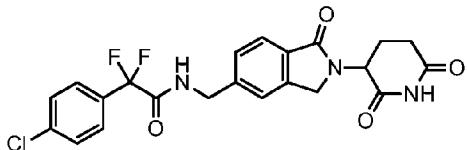
- 5 En particular, no es posible predecir de antemano si ni siquiera existirán formas cristalinas de un compuesto, y mucho menos cómo prepararlas con éxito (véase, p. ej., Braga y Grepioni, 2005, «Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism», *Chem. Commun.*:3635-3645 (con respecto a la modificación de los cristales, si las instrucciones no son muy exactas y/o si otros factores externos afectan al proceso, el resultado puede ser impredecible); Jones *et al.*, 2006, «Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement», *MRS Bulletin* 37:875-879 (en la actualidad, no es posible en general predecir computacionalmente el número de polimorfos observables de ni siquiera las moléculas más sencillas); Price, 2004, «The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism», *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 («Price»); y Bernstein, 2004, «Crystal Structure Prediction and Polymorphism», *ACA Transactions* 39:14-23 (todavía debemos aprender mucho y hacer muchas cosas antes de poder tener con cierto grado de confianza la capacidad de predecir una estructura cristalina, menos aún las formas polimórficas)).

La variedad de posibles formas sólidas crea una posible diversidad en las propiedades físicas y químicas para un compuesto farmacéutico determinado. El descubrimiento y la selección de las formas sólidas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico eficaz, estable y comercializable.

- 20 La cita o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no se debe interpretar como una admisión de que la referencia sea técnica previa respecto a la presente solicitud.
- 25 En el presente documento se proporcionan formas sólidas de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida («Compuesto 1»). El Compuesto 1 se ha descrito en la Patente de EE. UU. N.º 9 499 514 y en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2016/007848.

4: 3. COMPENDIO

- 30 En el presente documento se proporcionan formas sólidas de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y tautómeros de esta (Compuesto 1).



- 35 En el presente documento, se proporciona una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 15,6, 16,6, 17,2 o 24,8 grados 2θ, u opcionalmente que comprende picos a aproximadamente 11,5, 15,6, 16,6, 17,2, 18,1, 19,0, 19,6, 21,1, 23,2 o 24,8 grados 2θ.

- 40 También se proporciona en el presente documento una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,7, 25,6, 15,4 o 16,3 grados 2θ, u opcionalmente que comprende picos a aproximadamente 15,4, 16,3, 16,7, 17,7, 20,4, 25,6 o 27,5 grados 2θ.

- 45 También se proporciona en el presente documento una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,7, 16,9, 17,7 o 24,7 grados 2θ, u opcionalmente que comprende picos a aproximadamente 7,4, 11,5, 15,8, 16,7, 16,9, 17,7, 18,4, 19,2, 19,5, 21,1, 23,4, 50 24,7 o 29,9 grados 2θ.

- 55 En una realización, la forma sólida tiene una gráfica de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 229 °C para la Forma A, que comprende un evento de fusión/recristalización a aproximadamente 219-224 °C para la Forma B o que comprende un evento de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 232 °C para la Forma C.

- 60 En una realización adicional, la forma sólida exhibe un incremento de masa para la Forma A inferior a aproximadamente un 1,2 % cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa, que exhibe un incremento de masa para la Forma B inferior a aproximadamente un 1,4 % cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa, o que exhibe un incremento de masa para la Forma C inferior a aproximadamente un 0,6 % cuando se

somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa.

En una realización adicional, la forma sólida es anhidra.

5 También se proporciona en el presente documento una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma D que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8 o 19,1 grados 2θ, u opcionalmente que comprende picos a aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8, 19,1, 23,6 o 24,0 grados 2θ.

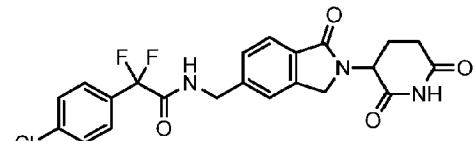
10 También se proporciona en el presente documento una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma E que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,1, 17,0, 21,2 o 22,9 grados 2θ, u opcionalmente que comprende picos a aproximadamente 10,5, 12,5, 16,1, 17,0, 18,5, 21,2, 21,7, 22,6, 22,9, 23,4, 23,8, 15 24,1, 25,1 o 26,7 grados 2θ.

20 En una realización, la forma sólida tiene una gráfica de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa inferior a aproximadamente un 0,4 % entre aproximadamente 170 °C y aproximadamente 230 °C para la Forma B, que comprende una pérdida de masa de aproximadamente un 14,1% hasta aproximadamente 140 °C para la Forma D, o que comprende una pérdida de masa de aproximadamente un 19,4 % hasta aproximadamente 120 °C para la Forma E.

En una realización adicional, la forma sólida contiene menos de un 2 % en peso de uno o más compuestos químicos diferentes.

25 25 En una realización adicional más, la forma sólida es un solvato de DMSO.

También se proporciona en el presente documento una forma amorfía de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta:



que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 28.

35 También se proporciona en el presente documento una mezcla que comprende dos o más formas sólidas proporcionadas en el presente documento.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende la forma sólida proporcionada en el presente documento o la forma amorfía proporcionada en el presente documento y un portador, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable, opcionalmente en donde la composición se formula para la administración 40 parenteral o intravenosa, u opcionalmente en donde la composición se formula como una sola forma farmacéutica unitaria.

También se proporciona en el presente documento la forma sólida proporcionada en el presente documento o la forma amorfía proporcionada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

45 45 En una realización, el cáncer es leucemia, en donde opcionalmente la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda.

En una realización, la leucemia es una leucemia mieloide aguda, o es recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

50 50 También se proporciona en el presente documento la forma sólida proporcionada en el presente documento o la forma amorfía proporcionada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un síndrome mielodisplásico.

55 En una realización, el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo secundario diferente o una terapia de cuidado paliativo, en donde opcionalmente el agente activo secundario diferente es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno canceroso, factor de crecimiento hematopoyético, citocina, agente anticanceroso, antibiótico, inhibidor de cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunsupresor, corticosteroide o un agente mutado farmacológicamente activo o derivado de este.

60 60 En ciertas realizaciones, las formas sólidas son formas cristalinas de un solo componente de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En ciertas realizaciones, las formas sólidas son

- 5 formas cristalinas de múltiples componentes de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En ciertas realizaciones, las formas sólidas son formas amorphas de un solo componente de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. En ciertas realizaciones, las formas sólidas son formas amorphas de múltiples componentes de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas proporcionadas en el presente documento tienen propiedades físicas y/o químicas favorables particulares que las hacen útiles, p. ej., para la elaboración, el procesamiento, la formulación y/o el almacenamiento, a la vez que poseen también propiedades biológicas particularmente favorables tales como, p. ej., biodisponibilidad y/o actividad biológica.
- 10 En ciertas realizaciones, las formas sólidas proporcionadas en el presente documento incluyen formas sólidas que comprenden 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, que incluyen, pero no se limitan a, formas sólidas de un solo componente y de múltiples componentes que comprenden 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. También se describen en el presente documento métodos para elaborar, aislar y/o caracterizar las formas sólidas proporcionadas en el presente documento.
- 15 También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración mediante una vía adecuada y medios que contienen concentraciones eficaces de una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, y que comprenden al menos un portador farmacéutico.
- 20 En una realización, las composiciones farmacéuticas suministran cantidades eficaces para el tratamiento del cáncer, incluidos los tumores sólidos y los tumores de transmisión hemática. En una realización, las composiciones farmacéuticas suministran cantidades eficaces para la prevención del cáncer, incluidos los tumores sólidos y los tumores de transmisión hemática. En una realización, las composiciones farmacéuticas suministran cantidades eficaces para la mejora del cáncer, incluidos los tumores sólidos y los tumores de transmisión hemática.
- 25 También se proporcionan en el presente documento terapias combinadas que utilizan una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida combinada con una terapia, p. ej., otro agente farmacéutico con actividad contra el cáncer, por ejemplo, LMA o un síndrome mielodisplásico (SMD) y/o síntomas de estos. Algunos ejemplos de terapias dentro del alcance de los métodos incluyen, pero no se limitan a, cirugía, 30 quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica, inmunoterapia y combinaciones de estas.
- 35 La forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida proporcionada en el presente documento se puede administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de una o más de las terapias anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida proporcionada en el presente documento y uno o más de los agentes anteriores.
- 40 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática, o uno o más síntomas o causas de estos. También se describen en el presente documento métodos de prevención del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática, o uno o más síntomas o causas de estos. También se describen en el presente documento métodos de mejora del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática, o uno o más síntomas o causas de estos. En ciertas realizaciones, el tumor de transmisión hemática es leucemia. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento engloban las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. También se describen en el presente documento métodos de prevención de varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba la gestión de varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La invención proporcionada en el presente documento incluye el tratamiento de leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes. Los métodos descritos en el presente documento incluyen la prevención de leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes. La invención proporcionada en el presente documento incluye la gestión de leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes. En una realización, la invención proporcionada en el presente documento engloba las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de leucemia mieloide aguda. También se describen en el presente documento métodos de prevención de leucemia mieloide aguda. En una realización, la invención proporcionada en el presente documento engloba las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de gestión de leucemia mieloide aguda.
- 45 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de prevención del cáncer, incluido un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de mejora de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en
- 50 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de prevención del cáncer, incluido un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de mejora de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en
- 55 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de prevención del cáncer, incluido un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de mejora de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en
- 60 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de prevención del cáncer, incluido un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. También se describen en el presente documento métodos de mejora de un síndrome mielodisplásico, o uno o más síntomas o causas de este. Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en

En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de leucemia mieloide aguda mediante la administración intravenosa de una composición que comprende una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y/o tautómeros de esta.

En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico mediante la administración intravenosa de una composición que comprende una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y/o tautómeros de esta.

Al poner en práctica la invención, se administran cantidades eficaces de una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de la forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida a un individuo que exhibe los síntomas de la enfermedad o trastorno que se ha de tratar. Las cantidades son eficaces para mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

Además, se describe un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente, asociado a tal(es) recipiente(s) puede haber un aviso en el formulario prescrito por parte de una agencia gubernamental que regula la elaboración, el uso o la venta de los productos farmacéuticos o biológicos, que refleja la autorización por parte de la agencia para la elaboración, el uso o la venta para la administración en seres humanos. El envase o kit puede tener una etiqueta con información referente al modo de administración, la secuencia de administración del fármaco (p. ej., por separado, de forma secuencial o concurrente), o similares.

Estos y otros aspectos de la materia en cuestión descrita en el presente documento resultarán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 representa una gráfica apilada de difractogramas de rayos X en polvo de las Formas A, B, C, D y E del Compuesto 1.

La FIG. 2 representa una gráfica del difractograma de rayos X en polvo (DRXP) de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 3 representa una imagen de MEB de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 4 representa una gráfica de análisis termogravimétrico (ATG) de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 5 representa una gráfica del termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 6 proporciona una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 7 proporciona un espectro de ¹H RMN de la Forma A del Compuesto 1.

La FIG. 8 representa la comparación de las gráficas de los difractogramas de rayos X en polvo de la Forma A del Compuesto 1 antes (a) y después (b) de la compresión.

La FIG. 9 representa una gráfica de DRXP de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 10 representa una imagen de MEB de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 11 representa una gráfica del termograma de ATG de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 12 representa una gráfica del termograma de CDB de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 13 proporciona una gráfica de isotermas de SDV de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 14 proporciona un espectro de ¹H RMN de la Forma B del Compuesto 1.

La FIG. 15 representa la comparación de las gráficas de los difractogramas de rayos X en polvo de la Forma B del Compuesto 1 antes (a) y

después (b) de la compresión.

5 La FIG. 16 representa una gráfica de DRXP de la Forma C del Compuesto 1.

La FIG. 17 representa una imagen de MEB de la Forma C del Compuesto 1.

10 La FIG. 18 representa una gráfica del termograma de ATG de la Forma C del Compuesto 1.

La FIG. 19 representa un termograma de CDB de la Forma C del Compuesto 1.

15 La FIG. 20 proporciona una gráfica de isotermas de SDV de la Forma C del Compuesto 1.

La FIG. 21 proporciona un espectro de ¹H RMN de la Forma C del Compuesto 1.

15 La FIG. 22 representa la comparación de las gráficas de los difractogramas de rayos X en polvo de la Forma C del Compuesto 1 antes (a) y

20 después (b) de la compresión.

La FIG. 23 representa una gráfica de DRXP de la Forma D del Compuesto 1.

La FIG. 24 representa una gráfica del termograma de ATG de la Forma D del Compuesto 1.

25 La FIG. 25 representa una gráfica de DRXP de la Forma E del Compuesto 1.

La FIG. 26 representa una gráfica del termograma de ATG de la Forma E del Compuesto 1.

30 La FIG. 27 representa una gráfica del termograma de CDB modulado del Compuesto 1 amorf.

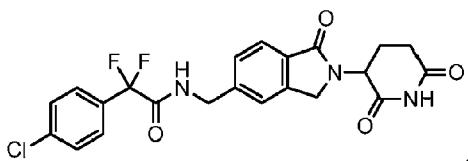
La FIG. 28 representa una gráfica de DRXP del Compuesto 1 amorf.

La FIG. 29 proporciona un espectro de ¹H RMN del Compuesto 1 amorf.

35 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 DEFINICIONES

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «Compuesto 1» se refiere a 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida, que tiene la siguiente estructura:



y tautómeros de esta.

45 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, la expresión «forma sólida» y expresiones relacionadas se refieren a una forma física que no se encuentra predominantemente en estado líquido ni gaseoso. Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, la expresión «forma sólida» y expresiones relacionadas, cuando se utilizan en el presente documento para referirse al Compuesto 1, se refieren a una forma física que comprende el Compuesto 1 que no se encuentra predominantemente en estado líquido ni gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorphas o mezclas de estas. En realizaciones particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida «de un solo componente» que comprende el Compuesto 1 consiste esencialmente en el Compuesto 1. Una forma sólida «de múltiples componentes» que comprende el Compuesto 1 comprende una cantidad significativa de una o más especies adicionales tales como iones y/o moléculas, dentro de la forma sólida. Las formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto 1 incluyen cocristales, solvatos (p. ej., hidratos) y clatratos del Compuesto 1. En realizaciones particulares, la expresión «forma sólida que comprende el Compuesto 1» y expresiones relacionadas incluyen formas sólidas de un solo componente y de múltiples componentes que comprenden el Compuesto 1. En realizaciones particulares, las «formas sólidas que comprenden el Compuesto 1» y expresiones relacionadas incluyen formas cristalinas que comprenden el Compuesto 1, formas amorphas que comprenden el Compuesto 1 y mezclas de estas.

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, el término «cristalino» y términos relacionados utilizados en el presente documento, cuando se utilizan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique otra cosa, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino tal como se determina por difracción de rayos X. Véase, p. ej., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); Farmacopea de los Estados Unidos, 23.^a ed., 1843-1844 (1995).

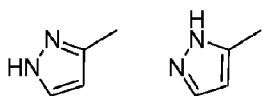
Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, la expresión «formas cristalinas» y expresiones relacionadas en el presente documento se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen polimorfos, solvatos, hidratos y/o otros complejos moleculares. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de formas amorphas y/u otras formas cristalinas. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de una o más formas amorphas y/u otras formas cristalinas en función del peso. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser pura desde un punto de vista físico y/o químico. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede tener una pureza física y/o química de aproximadamente un 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90 %.

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, las expresiones «polimorfos», «formas polimórficas» y expresiones relacionadas en el presente documento, se refieren a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas y/o iones. Al igual que las diferentes formas cristalinas, diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, p. ej., temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros de vibración, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar a parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad (que son importantes en la formulación y elaboración del producto), y la tasa de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (p. ej., una oxidación diferente, de modo que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando se comprime un polimorfo que cuando se comprime otro polimorfo) o cambios mecánicos (p. ej., los comprimidos se deshacen al almacenarlos a medida que un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en un polimorfo más estable termodinámicamente) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más propensos a descomponerse con una humedad elevada). Como resultado de las diferencias en la solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden dar como resultado una falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (p. ej., un polimorfo podría presentar una mayor probabilidad de formar solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar para eliminar las impurezas, y la forma de las partículas y la distribución de tamaños podrían ser diferentes entre los polimorfos).

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, los términos «solvato» y «solvatado» se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. Los términos «hidrato» e «hidratado» se refieren a un solvato en donde el disolvente comprende agua. Los «polimorfos de solvatos» se refieren a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de solvato particular. De forma similar, los «polimorfos de hidratos» se refieren a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de hidrato particular. La expresión «solvato desolvatado», tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que se puede preparar eliminando el disolvente de un solvato.

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, la expresión «amorfo», «forma amorfica» y expresiones relacionadas utilizadas en el presente documento, significan que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino tal como se determina por difracción de rayos X. En particular, la expresión «forma amorfica» describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. En ciertas realizaciones, una forma amorfica de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de otras formas amorphas y/o formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma amorfica de una sustancia puede contener menos de aproximadamente un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de una o más formas amorphas diferentes y/o formas cristalinas en función del peso. En ciertas realizaciones, una forma amorfica de una sustancia puede ser pura desde un punto de vista físico y/o químico. En ciertas realizaciones, una forma amorfica de una sustancia puede tener una pureza física y/o química de aproximadamente un 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90 %.

El término «tautómeros» se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros unos de otros:



Como entenderán fácilmente los expertos en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería y todos los tautómeros del Compuesto 1 están comprendidos en el alcance de la presente invención.

5

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico (ATG), calorimetría diferencial de barrido (CDB), difractometría de rayos X en polvo (DRXP), difractometría de rayos X de monocrystal, espectroscopía de vibración, p. ej., espectroscopía Raman y de infrarrojo (IR), 10 espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) en solución y en estado sólido, microscopía óptica, microscopía óptica en estadio caliente, microscopía electrónica de barrido (MEB), cristalográfica electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de las partículas (ATP), análisis del área superficial, medidas de solubilidad, medidas de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer. Los parámetros característicos de la celda unitaria se pueden determinar utilizando una o más técnicas tales como, pero sin limitarse a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, que incluyen difracción de monocrystal y difracción en polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción en polvo incluyen un refinamiento del perfil, tal como el refinamiento de Rietveld, que se puede utilizar, p. ej., para analizar los picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción en polvo incluyen la indexación de celdas unitarias, que permite que un experto en la técnica determine los parámetros de la celda unitaria a partir de una muestra que comprende polvo cristalino.

20

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, los términos «aproximadamente» y «alrededor de», cuando se utilizan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, p. ej., una temperatura o un intervalo de temperaturas específico tal como, p. ej., que describe un evento térmico de ATG o CDB, que incluye, p. ej., eventos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa tal como p. ej., un cambio de masa en función de la temperatura o humedad; un contenido de disolvente o agua expresado como, p. ej., masa o porcentaje; o la posición de un pico tal como, p. ej., en un análisis por espectroscopía Raman o de IR o DRXP; indican que el valor o intervalo de valores se puede desviar en una medida que es considerada razonable por un experto en la técnica a la vez que sigue describiendo la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos «aproximadamente» y «alrededor de», cuando se utilizan en este contexto y a menos que se especifique otra cosa, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro de un 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % o 0,1 % del valor o intervalo de valores mencionado.

35

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, una muestra que comprende una forma cristalina o forma amorfá particular que es «sustancialmente pura», p. ej., que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente un 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % o 0,1 % en porcentaje en peso de una o más formas sólidas diferentes y/o de otros compuestos químicos diferentes.

40

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, una muestra o composición que está «sustancialmente exenta» de una o más formas sólidas diferentes y/o compuestos químicos diferentes significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente un 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % o 0,1 % en porcentaje en peso de una o más formas sólidas diferentes y/u otros compuestos químicos diferentes.

45

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «paciente» se refiere a un mamífero, particularmente un ser humano.

50

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «efectos adversos» incluye, pero no se limita a, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, incrementos en los tiempos de sangrado debidos a, p. ej., trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náusea, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad que incluye trastornos cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. La expresión «toxicidades gastrointestinales» incluye, pero no se limita a erosiones y úlceras gástricas e intestinales. La expresión «toxicidades renales» incluye, pero no se limita a, afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

55

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, las expresiones «reducen o evitan los efectos adversos» y «reducir o evitar los efectos adversos» significan la reducción de la gravedad de uno o más efectos adversos tal como se definen en el presente documento.

60

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, las expresiones «tratar», «que trata» y «tratamiento» se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, las expresiones se refieren a la minimización de la

propagación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes terapéuticos o profilácticos a un paciente con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, las expresiones se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

5 Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, las expresiones «prevenir», «que previene» y «prevención» se refieren a la prevención del inicio, la recidiva o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de este. En ciertas realizaciones, las expresiones se refieren al tratamiento con, o la administración de, un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, 10 antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes que corren el riesgo de sufrir enfermedades o trastornos proporcionados en el presente documento. Las expresiones engloban la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con un historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recidivantes 15 también son candidatos posibles para la prevención. En este sentido, el término «prevención» se puede utilizar indistintamente con la expresión «tratamiento profiláctico».

Tal como se utilizan en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, las expresiones «gestionar», «que gestiona» y «gestión» se refieren a la prevención o ralentizamiento de la evolución, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de este. A menudo, los efectos beneficiosos que obtiene un paciente 20 de un agente terapéutico y/o profiláctico no dan como resultado la curación de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término «gestionar» engloba tratar a un paciente que ha padecido la enfermedad particular para intentar prevenir o minimizar la recidiva de la enfermedad.

25 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, una «cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento y/o la gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o combinado con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o trastorno. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, 30 reduzca o evite síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

35 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, una «cantidad profilácticamente eficaz» de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recidiva. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o combinado con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión «cantidad profilácticamente eficaz» puede englobar una cantidad que mejore la profilaxis global o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término «tumor» se refiere a todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y todas las células y los tejidos cancerosos y precancerosos. «Neoplásico», tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que da como resultado un crecimiento anómalo del tejido. Por lo tanto, las «células neoplásicas» incluyen células malignas y benignas que tienen un crecimiento celular desregulado o no regulado.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, una «neoplasia maligna hematológica» se refiere a un cáncer del sistema inmunitario y hematopoyético del cuerpo: la médula ósea y el tejido linfático. Los cánceres de este tipo incluyen leucemias, linfomas (linfoma no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin) y mieloma. En una realización, el mieloma es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la leucemia es, por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda

50 (LLA), leucemia de linfocitos T en adultos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena crónica (LMC), síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia por el virus linfotrópico humano tipo 1 (VLTH-1), mastocitosis o leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B. En algunas realizaciones, el linfoma es, por

ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma inmunoblastico de linfocitos B, linfoma de células pequeñas no hendidas, leucemia/linfoma por el virus linfotrópico humano tipo 1 (VLTH-1), linfoma de linfocitos T en adultos, linfoma de linfocitos T periféricos (LLTP), linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma relacionado con el sida, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de linfocitos B grandes rico en linfocitos T/histiocitos, linfoma transformado, linfoma de linfocitos B grandes mediastínico (tímico) primario, linfoma de la zona marginal esplénica, transformación de Richter, linfoma de la zona marginal ganglionar o linfoma de linfocitos B grandes ALK positivo. En una realización, el cáncer hematológico es un linfoma poco activo que incluye, por ejemplo, LDLBG, linfoma folicular o linfoma de la zona marginal.

65

El término «leucemia» se refiere a neoplasias malignas de los tejidos hematopoyéticos. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

- 5 La expresión «síndrome mielodisplásico» se refiere a afecciones hematológicas caracterizadas por anomalías en la producción de uno o más de los componentes celulares de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos (que no sean linfocitos) y plaquetas
- 10 (o sus células progenitoras, megacariocitos)), e incluye los siguientes trastornos: anemia refractaria (AR); AR con sideroblastos en anillo (ARSA); AR con exceso de blastos (AREB); citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM), citopenia refractaria
- 15 con displasia de una sola línea (CRDU); síndrome mielodisplásico inclasificable (SMD-I), síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del(5q) aislada, neoplasias mieloídes relacionadas con la terapia y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Tal como se utiliza en el presente documento, la «leucemia promielocítica» o «leucemia promielocítica aguda» se refiere a una neoplasia maligna de la médula ósea en la que existe una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea 20 de células mieloídes y un exceso de células inmaduras

denominadas promielocitos. Habitualmente está marcada por un intercambio de regiones de los cromosomas 15 y 17.

Tal como se utiliza en el presente documento, la «leucemia linfocítica aguda (LLA)», también conocida como «leucemia 25 linfoblástica aguda» se refiere a

una enfermedad maligna provocada por el crecimiento y desarrollo anómalo de los glóbulos blancos no granulares tempranos, o linfocitos.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, la «leucemia de linfocitos T» se refiere a una enfermedad en la que ciertas células del sistema linfoide denominadas linfocitos T o células T son malignas. Los linfocitos T son glóbulos blancos que normalmente pueden atacar a células infectadas por virus, células exógenas y células cancerosas y producen sustancias que regulan la respuesta inmunitaria.

35 El término «recidivante» se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia vuelven a tener células leucémicas en la médula y una disminución de las células sanguíneas normales.

40 La expresión «refractario o resistente» se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula.

Las expresiones «coadministración» y «combinado con» incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en el presente documento y otro agente anticáncer) ya sea simultáneamente, de forma concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos. En una realización, ambos agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en la misma composición o forma farmacéutica unitaria. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en composiciones o formas farmacéuticas separadas.

45 50 La expresión «agente de cuidado paliativo» se refiere a cualquier sustancia que trata, previene y/o gestiona un efecto adverso del tratamiento con la forma sólida del Compuesto 1.

La expresión «terapia biológica» se refiere a la administración de agentes terapéuticos biológicos tales como sangre del cordón umbilical, células madre, factores de crecimiento y similares.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, la supervivencia global (SG) significa el tiempo transcurrido desde la aleatorización en un ensayo clínico hasta el fallecimiento por cualquier causa. Tal como se utiliza en el presente documento, la supervivencia sin progresión (SSP) significa el tiempo transcurrido desde la aleatorización en un ensayo clínico hasta la progresión o fallecimiento. Tal como se utiliza en el presente documento, la supervivencia sin episodios (SSE) significa el tiempo transcurrido desde la entrada en el estudio hasta cualquier fracaso del tratamiento, que incluye la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento por cualquier motivo o el fallecimiento. Tal como se utiliza en el presente documento, la tasa de respuesta global (TRG) significa la suma del porcentaje de pacientes que consiguen respuestas completas y parciales. Tal como se utiliza en el presente documento, la duración de la respuesta (DdR) es el tiempo transcurrido desde que se logra una respuesta hasta la recidiva o progresión de la enfermedad.

65 66 Los «agentes anticáncerosos» se refieren a antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotubulares (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel,

5 docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosurea e hidroxiurea), agentes de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, Cl-973), antraciclinas (p. ej., doxorrubicina, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogénicos (p. ej., Sutent® y Bevacizumab) o cualquier otro agente citotóxico (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de cinasas, inhibidores de puntos de control y radioterapia.

10 Se pretende que el término «composición», tal como se utiliza en el presente documento, englobe un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por «farmacéuticamente aceptable» se entiende que el diluyente, excipiente o portador debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor de esta.

15 Debe tenerse en cuenta que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura engloba todos sus estereoisómeros.

20 Esta divulgación se refiere a formas sólidas del Compuesto 1, que es 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida y tautómeros de esta, así como a métodos para utilizar, y composiciones que comprenden, una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la presente divulgación engloba el uso *in vivo* e *in vitro* de una forma sólida del Compuesto 1 y la incorporación de una forma sólida del Compuesto 1 en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias individuales útiles en el tratamiento y la prevención de una variedad de enfermedades y trastornos.

5.2 FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO 1

30 En una realización, en el presente documento se proporcionan formas sólidas del Compuesto 1.

35 El Compuesto 1 se puede preparar utilizando los métodos que se describen en la Patente de EE. UU. N.º 9 499 514 y la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2016/007848.

40 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto 1 incluyen formas de un solo componente y de múltiples componentes, que incluyen formas cristalinas y formas amorfas. Realizaciones particulares del presente documento proporcionan formas sólidas amorphas de un solo componente del Compuesto 1. Realizaciones particulares del presente documento proporcionan formas sólidas cristalinas de un solo componente del Compuesto 1. Realizaciones particulares del presente documento proporcionan formas amorphas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto 1. Realizaciones particulares del presente documento proporcionan formas sólidas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto 1.

45 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto 1 se pueden preparar mediante los métodos descritos en el presente documento, que incluyen los métodos descritos en los Ejemplos más adelante, o mediante técnicas conocidas en la materia, que incluyen calentamiento, enfriamiento, secado por congelación, liofilización, tratamiento por enfriamiento de la masa fundida, evaporación rápida del disolvente, evaporación lenta del disolvente, recristalización con disolvente, adición de antidisolvente, recristalización en una suspensión densa, cristalización a partir de la masa fundida, desolvatación, recristalización en espacios confinados tales como, p. ej., en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o moldes tales como, p. ej., en polímeros, recristalización en presencia de aditivos tales como, p. ej., contramoléculas que son cocristales, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición a disolvente y/o agua, secado, que incluye, p. ej., secado al vacío, difusión de vapor, sublimación, trituración (que incluye, p. ej., trituración criogénica, trituración con goteo de disolvente o trituración asistida con líquido), precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por sonicación, precipitación inducida por láser y precipitación a partir de un fluido supercrítico. El tamaño de partícula de las formas sólidas resultantes, que puede variar (p. ej., desde dimensiones de nanómetros hasta dimensiones de milímetros), se puede controlar, p. ej., modificando las condiciones de cristalización tales como, p. ej., la velocidad de cristalización y/o el sistema de disolventes de la cristalización, o mediante técnicas de reducción del tamaño de partícula, p. ej., trituración, molienda, micronización o sonicación.

55 Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, p. ej., estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, adecuadas para formas de dosificación terapéuticas y farmacéuticas. Además, sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (p. ej., densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, adherencia, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan a procesos particulares (p. ej., rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezcla, compresión, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que hacen que ciertas formas sólidas sean adecuadas para la elaboración de una forma farmacéutica sólida. Tales propiedades se pueden determinar utilizando técnicas químicas analíticas particulares, que

incluyen técnicas analíticas en estado sólido (p. ej., difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), tal como se describen en el presente documento y se conocen en la técnica.

5 Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento (p. ej., Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y la forma amorfa del Compuesto 1) se pueden caracterizar utilizando una serie de métodos conocidos por un experto ordinario en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X de monocrystal, difracción de rayos X en polvo (DRXP), microscopía (p. ej., microscopía electrónica de barrido (MEB)), análisis térmico (p. ej., calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y microscopía en estadio caliente), espectroscopía (p. ej., infrarrojo, Raman y resonancia magnética nuclear en estado sólido), análisis térmico diferencial único (ATDU),
10 cromatografía líquida de alta resolución acoplada con espectroscopía de masas (HPLC-MS), análisis termogravimétrico acoplado con análisis térmico diferencial único (ATG-ATDU) y análisis termogravimétrico acoplado con espectroscopía de masas (ATG-MS). El tamaño de partícula y la distribución de tamaños de la forma sólida proporcionada en el presente documento se pueden determinar mediante métodos convencionales tales como la técnica de dispersión de luz láser.

15 La pureza de las formas sólidas proporcionadas en el presente documento se puede determinar mediante métodos analíticos estándar tales como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS).

20 Se debe entender que los valores numéricos de los picos de un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un instrumento a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores indicados no se deben interpretar como absolutos, sino con una variabilidad permisible tal como $\pm 0,2$ grados dos theta ($^{\circ}2\theta$) (véase la Farmacopea de los Estados Unidos, página 2228 (2003)).

25 Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Ciertas realizaciones proporcionan composiciones de una o más formas sólidas combinadas con otros principios activos. Ciertas realizaciones proporcionan estas composiciones para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, las enfermedades y trastornos que se proporcionan en el presente documento.

30 Las formas sólidas proporcionadas en el presente documento también pueden comprender proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos del Compuesto 1. Por ejemplo, el compuesto puede estar radiomarcado con isótopos radioactivos tales como, por ejemplo, tritio (3H) o carbono-14 (^{14}C), o puede estar enriquecido isotópicamente tal como con deuterio (2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal como se utiliza en el presente documento, un «isotopólogo» es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión «enriquecido isotópicamente» se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. «Enriquecido isotópicamente» también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión «composición isotópica» se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de unión, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas del Compuesto 1, ya sean radiactivas o no, estén englobadas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en el presente documento. En algunos ejemplos, se proporcionan isotopólogos del Compuesto 1, por ejemplo, los isotopólogos son el Compuesto 1 enriquecido con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.
35
40

45 El compuesto puede estar radiomarcado con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de unión, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas del Compuesto 1 o las isotopologías del Compuesto 1, ya sean radiactivas o no, estén englobadas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en el presente documento.
50

5.2.1 FORMA A DEL COMPUESTO 1

55 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona la Forma A del Compuesto 1.

En un ejemplo, la Form A es una forma anhidra del Compuesto 1. En otra realización, la Forma A del Compuesto

60 1 es cristalina.

65 En ciertas realizaciones, la Forma A se obtiene por cristalización en ciertos sistemas de disolventes, por ejemplo, sistemas disolventes que comprenden uno o más de los siguientes disolventes: acetona y la mezcla de disolventes de isopropanol y agua a temperatura ambiente. En ciertas realizaciones, la Forma A se obtiene como una forma sólida intermedia a partir de suspensiones espesas a temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente de 50 °C, en etanol/agua (1:1), acetona o acetonitrilo.

En ciertas realizaciones, la Forma A es sustancialmente cristalina, tal como indican, p. ej., las mediciones de difracción de rayos X en polvo. En una realización, la Forma A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la **FIG. 2**.

- 5 En una realización, la Forma A del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 11,5, 15,6, 16,6, 17,2, 18,1, 19,0, 19,6, 21,1, 23,2 o 24,8 grados 2θ tal como se representa en la **FIG. 2**. En otra realización, la Forma A del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 15,6, 16,6, 17,2 o 24,8 grados 2θ. En otro ejemplo, la Forma A del Compuesto 10 tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 1. En otro ejemplo, la Forma A del Compuesto 1 tiene uno, dos o tres picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 1.

En una realización, la Forma A del Compuesto 1 tiene una imagen de MEB como la que se muestra en la **FIG. 3**.

- 15 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene una termográfica termogravimétrica (ATG) que corresponde sustancialmente al termograma de ATG representativo tal como se representa en la **FIG. 4**. En ciertas realizaciones, no se observa pérdida de peso por ATG para la Forma A.

- 20 En una realización, en el presente documento se proporciona la forma cristalina A del Compuesto 1 que tiene un termograma de CDB que corresponde sustancialmente al que se representa en la **FIG. 5**. En ciertas realizaciones, la Forma A se caracteriza por una gráfica de CDB que comprende un evento de fusión con una

temperatura de inicio de 229 °C y calor de fusión de 118 J/g.

- 25 En ciertas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un análisis dinámico de sorción de vapor. En la **FIG. 6**, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) representativa. En ciertas realizaciones, cuando la humedad relativa («HR») se aumenta de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma A exhibe menos de un 1,5 %, menos de un 1,2 % o aproximadamente un 1,2 % p/p de captación de agua. En ciertas realizaciones, la Forma A comprende menos. Además, las siguientes caracterizaciones son posibles. de un 0,1 % de agua según se determina en un titulador columbímétrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se ajusta a 225 °C.

35 En ciertas realizaciones, no se observa degradación significativa ni disolvente residual para la Forma A mediante ¹H RMN (**FIG. 7**).

- 35 En ciertas realizaciones, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza por su perfil de estabilidad tras la compresión. En ciertas realizaciones, la Forma A es estable, p. ej., su patrón de DRXP permanece sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto (**FIG. 8**).

- 40 En otra realización más, la Forma A del Compuesto 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma A sustancialmente pura del Compuesto 1 está sustancialmente exenta de otras formas sólidas, p. ej., la forma amorfa. En ciertas realizaciones, la pureza de la Forma A sustancialmente pura del Compuesto 1 no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente

- 45 un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.

- 50 Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma A del Compuesto 1 que es sustancialmente pura. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma A del Compuesto 1 que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluyen, p. ej., las Formas B, C, D, E y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma A como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluye, p. ej., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: las Formas B, C, D, E y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento.

5.2.2 FORMA B DEL COMPUESTO 1

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona la Forma B anhidra del Compuesto 1.

- 60 En ciertas realizaciones, la Forma B se obtiene por recristalización con antidisolvente en ciertos sistemas de disolventes, por ejemplo, sistemas de disolventes que comprenden uno o más de los siguientes disolventes: metanol/agua, DMSO/isopropanol, DMSO/

- 65 tolueno y DMSO/agua. En ciertas realizaciones, la Forma B se obtiene por recristalización con enfriamiento en THF/agua (1:1).

En ciertas realizaciones, la Forma B es cristalina, tal como indican, p. ej., las mediciones de difracción de rayos X en polvo. En una realización, la Forma B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 9.

5 En una realización, la Forma B del Compuesto 1 tiene uno o más picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 15,4, 16,3, 16,7, 17,7, 20,4, 25,6 o 27,5 grados 2 θ tal como se representa en la FIG. 9. En otra realización, la Forma B del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 16,7, 25,6, 15,4 o 16,3 grados 2θ. En otra, la Forma B del Compuesto 1 tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 2. En otra, la Forma B del Compuesto 1 tiene uno, dos o tres picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 2.

10 15 Además, las siguientes caracterizaciones son posibles. En una realización, la Forma B del Compuesto 1 tiene una imagen de MEB como la que se muestra en la FIG. 10. En una realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene una termográfica termogravimétrica (ATG) que corresponde sustancialmente al termograma de ATG representativo tal como se representa en la FIG. 11. En ciertas realizaciones, la Forma B no muestra pérdida de peso según ATG por debajo de 170 °C. En ciertas realizaciones, la Forma B muestra una pérdida de peso según ATG de un 0,4 % entre 170 y 230 °C.

20 25 En una realización, en el presente documento se proporciona la Forma cristalina B del Compuesto 1 que tiene un termograma de CDB que corresponde sustancialmente al que se representa en la FIG. 12. En ciertas realizaciones, la Forma B se caracteriza por una gráfica de CDB que comprende un evento de fusión/recristalización a 219-224 °C y un evento de fusión principal con una temperatura máxima de 231 °C.

30 35 En ciertas realizaciones, la Forma B se caracteriza por el análisis de sorción dinámica de vapor. En la FIG. 13, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) representativa. En ciertas realizaciones, cuando la humedad relativa («HR») se aumenta de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma B exhibe aproximadamente un 1,4 % p/p de captación de agua. En ciertas realizaciones, la Forma B comprende menos de un 0,1 % de agua según se determina en un titulador columbitométrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se ajusta a 225 °C.

40 45 En ciertas realizaciones, la Forma B no muestra degradación significativa ni disolvente residual por ¹H RMN (FIG. 14). En ciertas realizaciones, la Forma B del Compuesto 1 se caracteriza por su perfil de estabilidad tras la compresión. En ciertas realizaciones, la Forma B es estable, p. ej., su patrón de DRXP permanece sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto (FIG. 15).

50 55 En otra realización más, la Forma B del Compuesto 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma B sustancialmente pura del Compuesto 1 está sustancialmente exenta de otras formas sólidas, p. ej., la forma amorfa. En ciertas realizaciones, la pureza de la Forma B sustancialmente pura del Compuesto 1 no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.

Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma B del Compuesto 1 que es sustancialmente pura. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma B del Compuesto 1 que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluyen, p. ej., las Formas A, C, D, E y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma B como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluye, p. ej., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: las Formas A, C, D, E y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento.

5.2.3 FORMA C DEL COMPLEJO 1

60 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona la Forma C anhidra del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, la Forma C es el anhidrato más termodinámicamente estable entre las formas cristalinas del Compuesto 1 que se proporcionan en el presente documento.

65 En ciertas realizaciones, la Form C se obtiene suspendiendo el Compuesto 1 en ciertos sistemas de disolventes, por ejemplo, sistemas de disolventes que comprenden uno o más de los siguientes disolventes: acetonitrilo/agua, acetona o etanol/agua durante un periodo de tiempo prolongado.

En ciertos aspectos, la Forma C se obtiene suspendiendo la Forma B (1X p) en acetona (30 X vol.) a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60-80 °C o 70-75 °C durante al menos 24 horas, y enfriando la mezcla hasta temperatura ambiente. En un aspecto, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de 70-75 °C con una presión de nitrógeno de 50-55 psi. En un aspecto, la mezcla se enfriá hasta temperatura ambiente a lo largo de al menos 6 horas.

- 5 En ciertas realizaciones, la Forma C es cristalina, tal como indican, p. ej., las mediciones de difracción de rayos X en polvo. En una realización, la Forma C del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 16.
- 10 En una realización, la Forma C del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 7,4, 11,5, 15,8, 16,7, 16,9, 17,7, 18,4, 19,2, 19,5, 21,1, 23,4, 24,7 o 29,9 grados 2θ tal como se representa en la FIG. 16. En otra realización, la Forma C del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 16,7, 16,9, 17,7 o 24,7 grados 2θ. En otro ejemplo, la Forma C del Compuesto 1 tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 3. En otro ejemplo, la Forma C del Compuesto 1 tiene uno, dos o tres picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 3.

20 Además, las siguientes caracterizaciones son posibles. En una realización, la Forma C del Compuesto 1 tiene una imagen de MEB como la que se muestra en la FIG. 17. En una realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene una termográfica termogravimétrica (ATG) que corresponde sustancialmente al termograma de ATG representativo tal como se representa en la FIG. 18. En ciertas realizaciones, la Forma C no muestra pérdida de peso por ATG.

25 En una realización, en el presente documento se proporciona la Forma cristalina C del Compuesto 1 que tiene un termograma de CDB que corresponde sustancialmente al que se representa en la FIG. 19. En ciertas realizaciones, la Forma C se caracteriza por una gráfica de CDB que comprende un evento de fusión con una

temperatura de inicio de 232 °C y calor de fusión de 126 J/g.

30 En ciertas realizaciones, la Forma C se caracteriza por el análisis de sorción dinámica de vapor. En la FIG. 20, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) representativa. En ciertas realizaciones, cuando la humedad relativa («HR») se aumenta de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma C exhibe aproximadamente un 0,6 % p/p de captación de agua. En ciertas realizaciones, la Forma C comprende menos de un 0,1 % de agua según se determina en un titulador columbitimétrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se ajusta a 225 °C.

35 En ciertas realizaciones, la Forma C no muestra degradación significativa ni disolvente residual por ¹H RMN (FIG. 21).

40 En ciertas realizaciones, la Forma C del Compuesto 1 se caracteriza por su perfil de estabilidad tras la compresión. En ciertas realizaciones, la Forma C es estable, p. ej., su patrón de DRXP permanece sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto (FIG. 22).

45 En otra realización más, la Forma C del Compuesto 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma C sustancialmente pura del Compuesto 1 está sustancialmente exenta de otras formas sólidas, p. ej., la forma amorfía. En ciertas realizaciones, la pureza de la Forma C sustancialmente pura del Compuesto 1 no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente

50 un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.

55 Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma C del Compuesto 1 que es sustancialmente pura. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma C del Compuesto 1 que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluyen, p. ej., las Formas A, B, D, E y/o una forma sólida amorfía que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma C como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluye, p. ej., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: las Formas A, B, D, E y una forma sólida amorfía que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento.

60 5.2.4 FORMA D DEL COMPUESTO 1

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona la Forma D del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, la Forma D del Compuesto 1 es un solvato de DMSO.

65 En ciertas realizaciones, la Forma D se obtiene calentando la Forma B en DMSO/cetona isobutil metílica y enfriando la solución.

En ciertas realizaciones, la Forma D es cristalina, tal como indican, p. ej., las mediciones de difracción de rayos X en polvo. En una realización, la Forma D del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 23.

5 En una realización, la Forma D del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8, 19,1, 23,6 o 24,0 grados 20 tal como se representa en la FIG. 23. En otra realización, la Forma D del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8 o 19,1 grados 20. En otro ejemplo, la Forma D del Compuesto 1 tiene uno, 10 dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 4. En otro ejemplo, la Forma D del Compuesto 1 tiene uno, dos o tres picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 4.

15 Además, las siguientes caracterizaciones son posibles. En una realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene una termográfica termogravimétrica (ATG) que corresponde sustancialmente al termograma de ATG representativo tal como se representa en la FIG. 24. En ciertas realizaciones, la Forma D muestra una pérdida de peso según ATG de aproximadamente un 14,1 % hasta 140 °C.

20 En ciertas realizaciones, la Forma D comprende una cantidad de DMSO de aproximadamente un 14,3 % p tal como se mide por cromatografía de gases.

25 En otra realización más, la Forma D del Compuesto 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma D sustancialmente pura del Compuesto 1 está sustancialmente exenta de otras formas sólidas, p. ej., la forma amorfa. En ciertas realizaciones, la pureza de la Forma D sustancialmente pura del Compuesto 1 no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente

30 un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.

35 Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma D del Compuesto 1 que es sustancialmente pura. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma D del Compuesto 1 que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluyen, p. ej., las Formas A, B, C, E y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma D como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluye, p. ej., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: las Formas A, B, C, E y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento.

5.2.5 FORMA E DEL COMPUESTO 1

40 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona la Forma E del Compuesto 1. En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto 1 es un solvato de DMSO.

45 En ciertas realizaciones, la Forma E se obtiene a partir de la Forma C en DMSO/MIBK o DMSO/IPA o DMSO/anisol a temperatura ambiente.

50 En ciertas realizaciones, la Forma E es cristalina, tal como indican, p. ej., las mediciones de difracción de rayos X en polvo. En una realización, la Forma E del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 25.

55 En una realización, la Forma E del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 10,5, 12,5, 16,1, 17,0, 18,5, 21,2, 21,7, 22,6, 22,9, 23,4, 23,8, 24,1, 25,1 o 26,7 grados 20 tal como se representa en la FIG. 25. En otra realización, la Forma E del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en un ángulo dos theta de aproximadamente 16,1, 17,0, 21,2 o 22,9 grados 20. En otro ejemplo, la Forma E del Compuesto 1 tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 5. En otro ejemplo, la Forma E del Compuesto 1 tiene uno, dos o tres picos de difracción de rayos X en polvo característicos tal como se expone en la Tabla 5.

60 Además, las siguientes caracterizaciones son posibles. En una realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene una termográfica termogravimétrica (ATG) que corresponde sustancialmente al termograma de ATG representativo tal como se representa en la FIG. 26. En ciertas realizaciones, la Forma E muestra una pérdida de peso según ATG de aproximadamente un 19,4 % hasta 120 °C. En ciertas realizaciones, la Forma E muestra una pérdida de peso adicional de un 24,9 % entre 120 y 220 °C.

65 En una realización, la Forma E del Compuesto 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma E sustancialmente pura del Compuesto 1 está sustancialmente exenta de otras formas sólidas, p. ej., la forma amorfa. En

- certas realizaciones, la pureza de la Forma E sustancialmente pura del Compuesto 1 no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente
- 5 un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.
- 10 Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma E del Compuesto 1 que es sustancialmente pura. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma E del Compuesto 1 que está sustancialmente exenta de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluyen, p. ej., las Formas A, B, C, D y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento. Ciertas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma C como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto 1, que incluye, p. ej., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: las Formas A, B, C, D y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto 1 tal como se proporciona en el presente documento.
- 15 **5.2.6 COMPUESTO 1 AMORFO**
- En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona el Compuesto 1 amorfo.
- 20 También se describen en el presente documento métodos para preparar la forma amorfa calentando el Compuesto 1 en THF y agua, y liofilizando la solución. En un ejemplo, la liofilización comprende congelar la solución y eliminar el disolvente a presión reducida.
- 25 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma sólida amorfa del Compuesto 1 que tiene un termograma de CDB como el que se representa en la **FIG. 27**.
- En una realización, el Compuesto 1 amorfo tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la **FIG. 28**.
- 30 En una realización, el Compuesto 1 amorfo tiene un espectro de ^1H RMN sustancialmente como el que se muestra en la **FIG. 29**.
- 35 En otra realización más, el Compuesto 1 amorfo es sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 amorfo sustancialmente puro está sustancialmente exento de otras formas sólidas, p. ej., la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D o Forma E. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 1 amorfo sustancialmente puro no es inferior a aproximadamente un 95 % de pureza, no es inferior a aproximadamente
- 40 un 96 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 97 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 98,5 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99 % de pureza, no es inferior a aproximadamente un 99,5 % de pureza o no es inferior a aproximadamente un 99,8 % de pureza.
- 5.2.7 ISOTOPÓLOGOS DEL COMPUESTO 1**
- También se describen en el presente documento análogos enriquecidos isotópicamente de los compuestos («isotopólogos») que se proporcionan en el presente documento. Previamente, con algunas clases de fármacos se han mostrado casos de enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuterciación) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética («PK»), la farmacodinámica («PD») y los perfiles de toxicidad. Véase, por ejemplo, Lijinsky *et al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).
- 50 Sin pretender limitarse a ninguna teoría particular, el enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede utilizar, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la semivida del fármaco original, (3) reducir el número de dosis necesarias para conseguir un efecto deseado, (4) reducir la cantidad de una dosis necesaria para conseguir un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, en el caso de que se forme alguno, y/o (6) reducir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para una terapia combinada, tanto si la terapia combinada es intencional como si no lo es.
- 55 El reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos suele dar como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético («EIC»). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía del estado de transición más elevada), la sustitución de ese hidrógeno por un deuterio provocará una reducción en la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético de deuterio («EICD»). (Véase, p. ej., Foster *et al.*, *Adv. Drug Res.*, vol. 14, págs. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, págs. 79-88 (1999)).

- La magnitud del EICD se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción determinada en la que se rompe un enlace C-H y la misma reacción en la que se sustituye el hidrógeno por deuterio. El EICD puede variar en el intervalo desde aproximadamente 1 (no existe efecto isotópico) hasta números muy grandes tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser 50, o más, veces más lenta cuando se sustituye el hidrógeno por deuterio. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, unos valores de EICD elevados pueden ser debidos en parte a un fenómeno conocido como el efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel tiene lugar debido a la masa pequeña de un átomo de hidrógeno y se produce porque los estados de transición que involucran a un protón se pueden formar en ocasiones en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de experimentar este fenómeno.
- El tritio («T») es un isótopo radiactivo del hidrógeno, que se utiliza en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se encuentra de forma natural en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, de la forma más habitual se encuentra como T_2O . El tritio se descompone lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de energía baja que no puede penetrar en la capa externa del cuerpo humano. La exposición interna es el principal riesgo asociado con este isótopo, a pesar de ello debe ingerirse en grandes cantidades para que suponga un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una cantidad menor de tritio antes de que alcance niveles peligrosos. La sustitución del hidrógeno por tritio («T») da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y produce unos efectos isotópicos numéricamente más grandes.
- De forma similar, la sustitución de otros elementos por isótopos, que incluyen, pero no se limitan a, ^{13}C o ^{14}C para el carbono, ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S para el azufre, ^{15}N para el nitrógeno, y ^{17}O u ^{18}O para el oxígeno, proporcionará unos efectos isotópicos cinéticos similares.
- ## 5.3 MÉTODOS DE TRATAMIENTO
- En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde el método comprende administrar a un paciente una forma sólida del Compuesto 1.
- En otro ejemplo descrito en el presente documento, se encuentra un método de gestión del cáncer, que comprende administrar a un paciente una forma sólida del Compuesto 1 que se proporciona en el presente documento.
- También se proporcionan en el presente documento las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente para el cáncer pero que no responden a las terapias estándar, así como también aquellos que no han sido tratados previamente. La invención también abarca el tratamiento de
- pacientes independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en determinados grupos de edad. La invención abarca, además, el tratamiento de pacientes que han sido sometidos a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como aquellos que no han sido sometidos. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas
- y resultados clínicos variables, el tratamiento suministrado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto podrá determinar fácilmente sin demasiada experimentación agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que se puedan utilizar eficazmente para tratar a un paciente individual con cáncer.
- Tal como se utiliza en el presente documento, el término «cáncer» incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática. El término «cáncer» se refiere a una enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos, que incluye, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, huesos, sangre, cerebro, mama, cuello uterino, tórax, colon, endometrio, esófago, ojos, cabeza, riñón, hígado, ganglios linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Algunos cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, neoplasia maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis de cerebro múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recidivante, astrocitoma anaplásico, oligodendrogioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal, que incluye el cáncer colorrectal de estadio 3 y estadio 4, carcinoma colorrectal inoperable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda con cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomirosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo operado, carcinoma hepatocelular inoperable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma poco activo, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en

- estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma.
- 5 En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es resistente a fármacos. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma.
- 10 En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor de transmisión hemática. En ciertas realizaciones, el tumor de transmisión hemática es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor de transmisión hemática es resistente a fármacos. En ciertas realizaciones, el cáncer es
- leucemia.
- 15 En una realización, la invención proporcionada en el presente documento engloba tratar varios tipos de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y
- 20 leucemia mieloblástica aguda (LMA) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 que se proporciona en el presente documento.
- 25 En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba tratar una leucemia aguda en un sujeto. En algunas realizaciones, la leucemia aguda es leucemia mieloide aguda (LMA), que incluye, pero no se limita a, LMA no diferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 (M3V)), leucemia mielomonocítica
- 30 (M4 o variante de M4 con eosinofilia (M4E)), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6) y leucemia megacarioblástica (M7). En una realización, la leucemia mieloide aguda es LMA no diferenciada (M0). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M1). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M2). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 (M3V)). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia (M4E)). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia monocítica (M5). En una realización, la leucemia mieloide aguda es eritroleucemia (M6). En una realización, la leucemia mieloide aguda es leucemia megacarioblástica (M7).
- 35 En ciertas realizaciones, el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en un sujeto comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento eficaz para tratar la leucemia mieloide aguda sola o combinada.
- 40 En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o gestión de la leucemia mieloide aguda mediante la administración intravenosa de una forma sólida del Compuesto 1. En una realización, la forma sólida del Compuesto 1 se disuelve en agua para formar una solución acuosa para la administración intravenosa en métodos de tratamiento, prevención y/o gestión de la leucemia mieloide aguda que se proporcionan en el presente documento.
- 45 En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de la leucemia mieloide aguda mediante la administración intravenosa de la Forma C del Compuesto 1. En una realización, la Forma C del Compuesto 1 se disuelve en agua para formar una solución acuosa para tratar mediante administración intravenosa la leucemia mieloide aguda que se proporciona en el presente documento.
- 50 En algunas realizaciones, la invención comprende la etapa de administrar al sujeto una forma sólida del Compuesto 1 que se proporciona en el presente documento combinada con un agente activo secundario en cantidades eficaces para tratar, prevenir y/o gestionar la leucemia mieloide aguda.
- 55 En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba tratar una leucemia linfocítica aguda (LLA) en un sujeto. En algunas realizaciones, la leucemia linfocítica aguda incluye leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (linfocitos B), timo (linfocitos T) y ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se puede clasificar de acuerdo con el Esquema de Clasificación Morfológica francés-estadounidense-británico (FAB, del inglés *French-American-British*) como L1 - linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o prelinfocitos B), L2 - linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de formas diversas) (linfocitos T o prelinfocitos B) y L3 - linfoblastos
- 60 (linfocitos B; células de Burkitt). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (linfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (linfocitos T). En una realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en los ganglios linfáticos. En una realización, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1, que se caracteriza por linfoblastos de apariencia madura (linfocitos T o prelinfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es del tipo L2, que se caracteriza por linfoblastos de apariencia inmadura y pleomórfica (de formas diversas) (linfocitos T o prelinfocitos B). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es de tipo

- L3, que se caracteriza por linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt). En ciertas realizaciones, la leucemia linfocítica aguda es leucemia de linfocitos T. En una realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T periféricos. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia linfoblástica de linfocitos T. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia cutánea de linfocitos T. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T en adultos. Por lo tanto, el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en un sujeto comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento eficaz para tratar la leucemia linfocítica aguda sola o combinada con un agente activo secundario. En algunas realizaciones, la invención comprende la etapa de administrar al sujeto una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con un agente activo secundario en cantidades eficaces para tratar la leucemia linfocítica aguda.
- En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba tratar, prevenir y/o gestionar una leucemia mielógena crónica (LMC) en un sujeto. La invención comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento eficaz para tratar la leucemia mielógena crónica. En algunas realizaciones, la invención comprende la etapa de administrar al sujeto una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con un agente activo secundario en cantidades eficaces para tratar la leucemia mielógena crónica.
- En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba tratar una leucemia linfocítica crónica (LLC) en un sujeto. Comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento eficaz para tratar la leucemia linfocítica crónica. En algunas realizaciones, la invención comprende la etapa de administrar al sujeto una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con un agente activo secundario en cantidades eficaces para tratar la leucemia linfocítica crónica.
- También se describen en el presente documento métodos de tratamiento, prevención y/o gestión de una enfermedad en pacientes con insuficiencia renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionados en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer en pacientes con insuficiencia renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para proporcionar los ajustes de la dosis adecuados para pacientes con insuficiencia renal que se debe, pero no se limita a, una enfermedad, envejecimiento u otros factores del paciente.
- En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionados en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un linfoma, que incluye un linfoma no hodgkiniano. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (LNH), que incluye, pero no se limita a, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), utilizando factores de pronóstico.
- En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de mieloma múltiple, que incluye mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con insuficiencia renal o un síntoma de esta, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a un paciente que tiene mieloma múltiple recidivante/refractario con insuficiencia renal.
- En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de un síndrome mielodisplásico (SMD) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. En una realización, el SMD es un SMD recidivante, resistente o refractario. En una realización, el SMD se selecciona entre anemia refractaria (AR); AR con sideroblastos en anillo (ARSA); AR con exceso de blastos (AREB); citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM), citopenia refractaria con displasia de una sola línea (CRDU); síndrome mielodisplásico inclasificable (SMD-I), síndrome mielodisplásico asociado con una anomalía cromosómica del(5q) aislada, neoplasias mieloídes relacionadas con la terapia y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- En ciertas realizaciones, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1000 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg al día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg al día o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg al día.

- En ciertas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, 5 aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100 o aproximadamente 150 mg al día. En algunas realizaciones de este tipo, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 mg al día.
- 10 En una realización, el intervalo de la dosis diaria recomendada de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento, para las afecciones descritas en el presente documento, se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 50 mg al día, preferentemente suministrada como una dosis única una vez al día, o en
- 15 dosis divididas a lo largo del día. En algunas realizaciones, la dosis está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg al día. En otras realizaciones, la dosis está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg al día. Algunas dosis específicas diarias incluyen 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 20 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg al día
- 25 En una realización específica, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg al día. En otra realización, la dosis inicial recomendada puede ser de 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg al día. La dosis puede aumentarse hasta 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. En una realización específica, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 25 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 4 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 3 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 2 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 1 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA. En una realización particular, se puede administrar el Compuesto 1 proporcionado en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/día a pacientes con leucemia, incluida la LMA.
- 30 En una realización específica, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 25 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 4 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 3 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 2 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 1 mg/día a pacientes con SMD. En una realización particular, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/día a pacientes con SMD.
- 35 En ciertas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a
- 40 aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día, de 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg/día o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg/kg/día.
- 45 La dosis administrada también se puede expresar en unidades distintas de mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral se pueden expresar como mg/m²/día. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica sabría fácilmente cómo convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m²/día para una altura o peso dado de un sujeto o ambos
- 50
- 55
- 60
- 65

(véase www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente equivalente a 38 mg/m²/día.

5 En ciertas realizaciones, la cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración en plasma del compuesto en estado estacionario, en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 μM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 μM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 μM o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μM.

10

En otras realizaciones, la cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración en plasma del compuesto en estado estacionario, en el intervalo de aproximadamente 5 a 15

aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nM o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nM.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «concentración en plasma en estado estacionario» es la concentración alcanzada después de un periodo de administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. Una vez que se alcanza el estado estacionario, existen picos pequeños y mínimos en la curva dependiente del tiempo de la concentración en plasma de la forma sólida.

25 En ciertas realizaciones, la cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración máxima en plasma (concentración pico) del compuesto, en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 μM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 μM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 μM o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μM.

30

35 En ciertas realizaciones, la cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar una concentración mínima en plasma (concentración mínima) del compuesto, en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 μM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 μM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 μM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 μM o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 μM.

40 En ciertas realizaciones, la cantidad de una forma sólida del Compuesto 1 administrada es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (ABC) del compuesto, en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 100 000 ng*h/mL, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 50 000 ng*h/mL, de aproximadamente 5000 a aproximadamente 25 000 ng*h/mL o de aproximadamente 5000 a aproximadamente 10 000 ng*h/mL.

45 En ciertas realizaciones, el paciente que se ha de tratar con la invención proporcionada en el presente documento no ha sido tratado con ninguna terapia contra el cáncer antes de la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. En ciertas realizaciones, el paciente que se ha de tratar con la invención proporcionada en el presente documento ha sido tratado con una terapia contra el cáncer antes de la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. En ciertas realizaciones, el paciente que se ha de tratar con la invención proporcionada en el presente documento ha desarrollado resistencia a fármacos de la terapia contra el cáncer.

50

55 La invención proporcionada en el presente documento engloba el tratamiento de un paciente independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad.

Dependiendo de la enfermedad que se ha de tratar y el estado del sujeto, se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento mediante las vías de administración parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, infusión o inyección intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica o local). Las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden formular, solas o conjuntamente, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para cada vía de administración.

60

En otra realización, la forma sólida del Compuesto 1 se administra por vía parenteral. En ciertas realizaciones, se administra una solución acuosa que contiene una o más formas sólidas del Compuesto 1 por vía parenteral.

65

En otra realización más, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, se administra una solución acuosa que contiene una o más formas sólidas del Compuesto 1 por vía intravenosa.

- 5 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento se pueden suministrar como una dosis única tal como, p. ej., una inyección de bolo única, o a lo largo del tiempo tal como, p. ej., una infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. Las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden administrar repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una enfermedad estable o una regresión, o hasta que el paciente experimente progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, una enfermedad estable para tumores sólidos significa generalmente que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no ha aumentado en un 25 % o más desde la última medición. «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines», *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000). La presencia de una enfermedad estable o la falta de ella se determina mediante métodos conocidos en la técnica tales como la evaluación de los síntomas del paciente, examen físico, visualización del tumor que se ha obtenido mediante imágenes utilizando rayos X, TAC, TEP o IRM y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

10 20 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento se pueden administrar una vez al día (CD) o se pueden dividir en múltiples dosis diarias tal como dos veces al día (DVD), tres veces al día (TVD) y cuatro veces al día (CVD). Además, la administración puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o cada día), intermitente, p. ej., en ciclos (es decir, que incluye días, semanas o meses de descanso sin fármaco). Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que el término «a diario» signifique que un compuesto terapéutico, tal como una forma sólida del Compuesto 1, se administra una o más de una vez al día, por ejemplo, durante un periodo de tiempo. Se pretende que el término «continuo» signifique que un compuesto terapéutico, tal como una forma sólida del Compuesto 1, se administra a diario durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52

25 30 35 semanas. Se pretende que el término «intermitente» o «de forma intermitente», tal como se utiliza en el presente documento, signifique que se para y se empieza en intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, una administración intermitente de la forma sólida del Compuesto 1 es una administración durante de uno a seis días a la semana, una administración en ciclos (p. ej., una administración a diario durante de dos a ocho semanas consecutivas, a continuación un periodo de descanso sin administración durante hasta una semana) o una administración en días alternos. Se pretende que la expresión «en ciclos», tal como se utiliza en el presente documento, signifique que un compuesto terapéutico, tal como una forma sólida del Compuesto 1, se administra a diario o de forma continua pero con un periodo de descanso. En algunas realizaciones de este tipo, la administración es una vez al día durante de dos a seis días y a continuación un periodo de descanso sin administración durante de cinco a siete días. En algunas realizaciones diferentes de este tipo, la administración es una vez al día para los primeros de dos a cinco o diez días de un ciclo de 28 días, seguida de un período de descanso sin administración para el resto del ciclo de 28 días.

40 45 En algunas realizaciones, la frecuencia de la administración está en el intervalo de aproximadamente una dosis al día a aproximadamente una dosis al mes. En ciertas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 una vez al día. En otra realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 dos veces al día. En otra realización más, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento tres veces al día. En otra realización más, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento cuatro veces al día.

50 55 60 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día de un día a seis meses, de una semana a tres meses, de una semana a cuatro semanas, de una semana a tres semanas o de una semana a dos semanas. En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante 4 días. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante 5 días. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante 6 días. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante una semana. En otra realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día proporcionada en el presente documento una vez al día durante dos semanas. En otra realización más, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante tres semanas. En otra realización más, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante cuatro semanas.

5.3.1 Terapia combinada con un agente activo secundario

65 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento también se pueden combinar o utilizar combinadas con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o la prevención del cáncer que se describen en el presente documento.

En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde el método comprende administrar a un paciente una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con uno o más agentes activos secundarios, y opcionalmente combinada con terapia de radiación, transfusiones de sangre o cirugía. En el presente documento se describen ejemplos de agentes activos secundarios.

Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento también se pueden combinar o utilizar combinadas con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o la prevención de SMD que se describen en el presente documento.

En una realización, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de SMD, en donde el método comprende administrar a un paciente una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con uno o más agentes activos secundarios, y opcionalmente combinada con terapia de radiación, transfusiones de sangre o cirugía. En el presente documento se describen ejemplos de agentes activos secundarios.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «combinado/a» incluye el uso de más de una terapia (p. ej., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término «combinado/a» no restringe el orden en el que se administran las terapias (p. ej., agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un paciente con una enfermedad o trastorno. Se puede administrar una primera terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en el presente documento, un compuesto proporcionado en el presente documento, p. ej., una forma sólida del Compuesto 1) antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de forma concomitante con o después de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. En el presente documento también se contempla una terapia triple.

La administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y uno o más agentes activos secundarios a un paciente puede producirse de forma simultánea o secuencial mediante la misma vía de administración o vías de administración diferentes. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí (p. ej., si se puede administrar por vía oral sin que se descomponga antes de entrar en el torrente sanguíneo) y el cáncer que se esté tratando.

La vía de administración de una forma sólida del Compuesto 1 es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En otra realización, la forma sólida del Compuesto 1 se administra por vía intravenosa. Por lo tanto, de acuerdo con estas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 por vía intravenosa, y la segunda terapia se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, suministro por vía local mediante catéter o estent, por vía subcutánea, intraadiposal, intraarticular, intratecal, o en una forma farmacéutica de liberación lenta. En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 y una segunda terapia mediante la misma vía de administración, oralmente o por vía IV. En otra realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 mediante una vía de administración, p. ej., por vía IV, mientras que el agente secundario (un agente anticanceroso) se administra mediante otra vía de administración, p. ej., por vía oral.

En una realización, el agente activo secundario se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350

mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del agente activo secundario dependerá del agente específico utilizado, del tipo de enfermedad que se esté tratando y/o gestionando, de la gravedad y del estadio de la enfermedad, y de la cantidad de forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados de forma concurrente al paciente.

Se pueden utilizar uno o más agentes o principios activos secundarios junto con una forma sólida del Compuesto 1 en los métodos y las composiciones que se proporcionan en el presente documento. Los agentes activos secundarios pueden ser moléculas grandes (p. ej., proteínas)

o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas orgánicas, organometálicas o inorgánicas sintéticas).

Algunos ejemplos de agentes activos que son moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyético, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales, en particular, anticuerpos terapéuticos contra antígenos cancerosos. Los agentes activos que son moléculas grandes habituales son moléculas biológicas, tales como proteínas que se producen de forma natural o sintéticas o recombinantes. Las proteínas que son particularmente útiles en los métodos y las composiciones que se proporcionan en el presente documento incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poyéticas inmunológicamente activas *in*

vivo o *in vitro*. Otras proteínas útiles estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides sensibilizados en células *in vivo* o *in vitro*. Algunas proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (que incluye IL-II recombinante («rIL2») e IL-2 del virus de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1 b; GM-CF y GM-CSF; y EPO.

En ciertas realizaciones, se administran GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO por vía subcutánea durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/m²/día, de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/m²/día, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m²/día o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día. En ciertas realizaciones, se puede administrar GM-CSF en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg/m² por vía intravenosa a lo largo de 2 horas o de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mcg/m²/día por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, se puede administrar G-CSF por vía subcutánea inicialmente en una cantidad de aproximadamente 1 mcg/kg/día y se puede ajustar dependiendo del aumento del recuento total de granulocitos. La dosis de mantenimiento de G-CSF puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 300 (en pacientes más pequeños) o 480 mcg por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, se puede administrar EPO por vía subcutánea en una cantidad de 10 000 unidades 3 veces a la semana.

Las proteínas particulares que se pueden utilizar en los métodos y las composiciones incluyen, pero no se limitan a: filgrastim,

que se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que
se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial Leukine® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Se pueden preparar formas recombinantes y mutadas de GM-CSF tal como se describe en las patentes de EE.UU. N.ºs 5 391 485, 5 393 870 y 5 229 496. Se pueden preparar formas recombinantes y mutadas de G-CSF tal como se describe en las patentes de EE.UU. N.ºs 4 810 643, 4 999 291, 5 528 823 y 5 580 755.

También se proporcionan para su uso combinado con una forma sólida del Compuesto 1 que se proporciona en el presente documento proteínas nativas, de origen natural y recombinantes. Se engloban además formas mutadas y derivados (p. ej., formas modificadas) de proteínas de origen natural que exhiben, *in vivo*, al menos parte de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Algunos ejemplos de formas mutadas incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas de origen natural de las proteínas. En la expresión «formas mutadas» también se engloban proteínas que carecen de restos de tipo carbohidrato que están normalmente presentes en sus formas de origen natural (p. ej., formas no glicosiladas). Algunos ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas mediante la fusión de IgG1 o IgG3 con la proteína o porción activa de la proteína de interés. Véase, p. ej., Penichet, M.L. y Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Los anticuerpos que se pueden utilizar combinados con una forma sólida del Compuesto 1 que se proporciona en el presente documento incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Algunos ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin®), rituximab (Rituxan®), bevacizumab (Avastin™), pertuzumab (Omnitarg™), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250. Las formas sólidas del Compuesto 1 también se pueden combinar con, o utilizar de forma combinada con, anticuerpos anti-TNF-α y/o anticuerpos anti-EGFR, tales como, por ejemplo, Erbitux® o panitumumab.

Los agentes activos que son moléculas grandes se pueden administrar en forma de vacunas contra el cáncer. Por ejemplo, las vacunas que secretan, o provocan la secreción de, citocinas tales como IL-2, G-CSF y GM-CSF se pueden utilizar en los métodos y las composiciones farmacéuticas proporcionadas. Véase, p. ej., Emens, L.A., et al., *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

También se pueden utilizar agentes activos secundarios que son moléculas pequeñas para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. Sin embargo, al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (p. ej., antes, después o de forma simultánea) una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. Algunos ejemplos de agentes activos secundarios que son moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.

En ciertas realizaciones, el agente secundario es un inhibidor de HSP, un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de FLT3 o un inhibidor de la cinasa TOR.

Algunos ejemplos de agentes anticancerosos para su uso en los métodos o composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambugilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; Ara-C; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxiteno; citrato de droloxiteno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatinato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbuluzol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatinato; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masopirocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptoperquina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; omacetaxina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; 30 peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sorafenib; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamicrina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaproétila; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglucinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina y clorhidrato de zorrubicina.

Otros fármacos anticancerosos que se pueden incluir en los métodos o composiciones incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etyluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosponina; derivados beta-lactámicos; beta-aletilina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de b-FGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bicelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carcelesina; inhibidores de caseína-cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; ciclopplatam; cipemicina; ocfosfato de Ara-C; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemmina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorrubicina; droloxiteno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezlastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrucinina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatina; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (p. ej., Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irlsgladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalido F; triacetato de lamellarina-N; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masopirocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de miobacteria; moidamol; agente anticanceroso de tipo mostaza;

- micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulina; oblimersén (Genasense®); O⁶-bencilguanina; octreótida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansestrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitirol; panomifeno; parabactina; pazelitiptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perlílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína-cinasa C; inhibidores de proteína-cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido-fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína-transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargamostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxana; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metoyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; tenipósito; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante del tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina-cinasa; tifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreótida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorrelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y estimalámero de zinostatina.
- En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 combinada con inhibidores de un punto de control. En una realización, se utiliza un inhibidor de un punto de control combinado con una forma sólida del Compuesto 1 en conexión con la invención proporciona en el presente documento. En otra realización, se utilizan dos inhibidores de un punto de control combinados con una forma sólida del Compuesto 1 en conexión con la invención proporciona en el presente documento. En otra realización más, se utilizan tres o más inhibidores de un punto de control combinados con una forma sólida del Compuesto 1 en conexión con la invención proporciona en el presente documento.
- Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «inhibidor de un punto de control inmunitario» o «inhibidor de un punto de control» se refiere a moléculas que, de manera total o parcial, reducen, inhiben, interfieren con o modulan una o más proteínas que son puntos de control. Sin vincularse a ninguna teoría particular, las proteínas que son puntos de control regulan la activación o función de los linfocitos T. Se conocen numerosas proteínas que son puntos de control, tales como CTLA-4 y sus ligandos CD80 y CD86; y PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Al parecer estas proteínas son responsables de las interacciones coestimuladoras o inhibidoras de las respuestas de los linfocitos T. Al parecer las proteínas que son puntos de control inmunitario regulan y mantienen la autotolerancia y la duración y amplitud de las respuestas inmunitarias fisiológicas. Inhibidores de un punto de control inmunitario incluyen anticuerpos o derivan de anticuerpos.
- En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de CTLA-4. En una realización, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4. Algunos ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de EE. UU. N.^os: 5 811 097, 5 811 097, 5 855 887, 6 051 227, 6 207 157, 6 682 736, 6 984 720 y 7 605 238. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675 206). En otra realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab (también conocido como MDX-010 o MDX-101). El ipilimumab es un anticuerpo de tipo IgG monoclonal completamente humano que se une a CTLA-4. El ipilimumab se comercializa con el nombre comercial Yervoy™.
- En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-1/PD-L1. Algunos ejemplos de inhibidores de PD-1/PD-L1 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de EE. UU. N.^os 7 488 802, 7 943 743, 8 008 449, 8 168 757, 8 217 149 y las Publicaciones de Solicitud de Patente de PCT N.^o WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 y WO2011161699.
- En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-1. En una realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab (también conocido como ONO-4538, BMS-936558 o MDX1106) o pembrolizumab (también conocido como MK-3475, SCH 900475 o lambrolizumab). En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 de tipo IgG4 humana, y se comercializa con el nombre comercial Opdivo™. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. El pembrolizumab es un anticuerpo de tipo IgG4 monoclonal humanizado y se comercializa con el nombre comercial Keytruda™. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es CT-011, un anticuerpo humanizado. El CT-011

administrado solo no consigue mostrar respuesta en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en la recidiva. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224, una proteína de fusión.

- 5 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-L1. En una realización, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MED14736 (durvalumab). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (también conocido como MDX-1105-01). En otra realización más, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (también conocido como MPDL3280A y Tecentriq®).
- 10 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de PD-L2. En una realización, el inhibidor de PD-L2 es un anticuerpo anti-PD-L2. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L2 es rHlgM12B7A.
- 15 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor del gen-3 de activación de linfocitos (LAG-3). En una realización, el inhibidor de LAG-3 es IMP321, una proteína de fusión de tipo Ig soluble (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). En otra realización, el inhibidor de LAG-3 es BMS-986016.
- 20 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de B7. En una realización, el inhibidor de B7 es un inhibidor de B7-H3 o un inhibidor de B7-H4. En una realización, el inhibidor de B7-H3 es MGA271, un anticuerpo anti-B7-H3 (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).
- 25 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de OX40 (CD134). En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-OX40. En una realización, el anticuerpo anti-OX40 es anti-OX-40. En otra realización, el anticuerpo anti-OX40 es MED16469.
- 30 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de GITR. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-GITR. En una realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518.
- 35 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de CD137. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-CD137. En una realización, el anticuerpo anti-CD137 es urelumab. En otra realización, el anticuerpo anti-CD137 es PF-05082566.
- 40 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un agonista de CD40. En una realización, el inhibidor de un punto de control es un anticuerpo anti-CD40. En una realización, el anticuerpo anti-CD40 es CF-870 893.
- 45 En una realización, el inhibidor de un punto de control es interleucina-15 humana recombinante (rhIL-15).
- 50 En una realización, el inhibidor de un punto de control es un inhibidor de IDO. En una realización, el inhibidor de IDO es INCB024360. En otra realización, el inhibidor de IDO es indoximod.
- 55 En ciertas realizaciones, las terapias combinadas proporcionadas en el presente documento incluyen dos o más de los inhibidores de puntos de control descritos en el presente documento (que incluyen inhibidores de puntos de control de la misma clase o de clases diferentes). Además, las terapias combinadas descritas en el presente documento se pueden utilizar combinadas con agentes activos secundarios como los que se describen en el presente documento cuando sea apropiado para el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento y tal como se interpreta en la técnica.
- 60 En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 se puede utilizar combinado con una o más células inmunitarias que expresan uno o más receptores químicos para antígenos (CAR, por sus siglas en inglés) en su superficie (p. ej., una célula inmunitaria modificada). En general, los CAR comprenden
- 65 un dominio extracelular de una primera proteína, p. ej., una proteína de unión a antígeno), un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En ciertas realizaciones, una vez que el dominio extracelular se une a una proteína diana, tal como un antígeno asociado a un tumor (TAA, por sus siglas en inglés) o un antígeno específico de un tumor (TSA, por sus siglas en inglés), se genera una señal a través del dominio de señalización intracelular que activa la célula inmunitaria, p. ej., para dirigirse a una célula que expresa la proteína diana y destruirla.
- Dominios extracelulares: Los dominios extracelulares de los CAR se unen a un antígeno de interés. En ciertas realizaciones, el dominio extracelular del CAR comprende un receptor, o una porción de un receptor, que se une a dicho antígeno. En ciertas realizaciones, el dominio extracelular comprende, o es, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno de este. En realizaciones específicas, el dominio extracelular comprende, o es, un dominio Fv monocatenario (scFv). El dominio Fv monocatenario puede comprender, por ejemplo, un V_L unido a V_H mediante un enlazador flexible, en donde dicho V_L y V_H son de un anticuerpo que se une a dicho antígeno.

En ciertas realizaciones, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un polipéptido descrito en el presente documento es un antígeno asociado a un tumor (TAA) o un antígeno específico de un tumor (TSA). En diversas realizaciones específicas, el antígeno asociado a un tumor o antígeno específico de un tumor es, sin limitación, Her2, antígeno de células madre prostáticas (PSCA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno-125 del cáncer (CA-125), CA19-9, calretinina, MUC-1, antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), proteína de la membrana epitelial (EMA), antígeno de tumor epitelial (ETA), tirosinasa, antígeno asociado al melanoma-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (variante III del factor de crecimiento epidérmico), mesotelina, PAP (fosfatasa ácida prostática), prosteína, TARP (proteína del marco de lectura alterno del receptor gamma de linfocitos T), Trp-p8, STEAPI (antígeno epitelial de transmembrana seis de la próstata 1), cromogranina, citoqueratina, desmina, proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP), proteína del líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), antígeno de HMB-45, proteína melan-A (antígeno de melanoma reconocido por linfocitos T; MART-1), mio-D1, actina específica de músculos (MSA), neurofilamento, enolasa específica de neuronas (NSE), fosfatasa alcalina placentaria, sinaptofisina, tiroglobulina, factor-1 de transcripción de la tiroides, la forma dimérica de la isoenzima piruvato-cinasa de tipo M2 (M2-PK de tumor), una proteína ras anómala o una proteína p53 anómala. En ciertas realizaciones diferentes, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es integrina $\alpha v \beta 3$ (CD61), galactina o Ral-B.

En ciertas realizaciones, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un antígeno de cáncer/testículo (CT), p. ej., BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI o TPTE.

En ciertas realizaciones diferentes, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un carbohidrato o gangliósido, p. ej., fuc-GMI, GM2 (antígeno oncofetal inmunogénico-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 y similares.

En ciertas realizaciones diferentes, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es alfa-actinina-4, Bage-1, BCR-ABL, proteína de fusión Bcr-Abl, beta-catenina, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdka2a, CEA, coa-1, proteína de fusión dek-can, EBNA, EF2, antígenos del virus de Epstein Barr, proteína de fusión ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 y 3, neo-PAP, miosina de clase I, OS-9, proteína de fusión pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, triosafosfato-isomerasa, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos E6 y E7 del papilomavirus humano (PVH), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-Catenina, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, telomerasa, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD681KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB170K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP o TPS.

En diversas realizaciones específicas, el antígeno asociado a un tumor o antígeno específico de un tumor es un antígeno de un tumor relacionado con LMA tal como se describe en S. Anguille *et al.*, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

Los expertos en la técnica conocen otros antígenos asociados a un tumor y específicos de un tumor.

En la técnica se conocen receptores, anticuerpos y scFv que se unen a TSA y TAA, útiles en la construcción de receptores quiméricos para antígenos, ya que son secuencias de nucleótidos que los codifican.

En ciertas realizaciones específicas, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un receptor químérico para el antígeno es un antígeno que no se considera, en general, que sea un TSA o un TAA, pero que se asocia, sin embargo, con las células tumorales o con el daño provocado por un tumor. En ciertas realizaciones, por ejemplo, el antígeno es, p. ej., un factor de crecimiento, una citocina o interleucina, p. ej., un factor de crecimiento, una citocina o interleucina que se asocia con la angiogénesis o vasculogénesis. Los factores de crecimiento, citocinas o interleucinas de este tipo pueden incluir, p. ej., el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) o interleucina-8 (IL-8). Los tumores también pueden crear un entorno local hipódico para el tumor. En este sentido, en otras realizaciones específicas, el antígeno es un factor asociado a la hipoxia, p. ej., HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α o HIF-3 β . Los tumores también pueden provocar un daño localizado en el tejido normal, lo que provoca la liberación de moléculas conocidas como moléculas de patrones moleculares asociadas con el daño (DAMP; también conocidas como alarminas). En ciertas realizaciones específicas diferentes, por lo tanto, el antígeno es una DAMP, p. ej., una proteína de choque térmico, proteína asociada a la cromatina de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB 1), S100A8 (MRP8, calgranulina A), S100A9 (MRP14, calgranulina B), amiloide A del suero (SAA), o puede ser un ácido desoxirribonucleico, adenosina trifosfato, ácido úrico o sulfato de heparina.

Dominio transmembrana: En ciertas realizaciones, el dominio extracelular del CAR se une al dominio transmembrana del polipéptido mediante un conector, espaciador o una secuencia de polipéptido de tipo bisagra, p. ej., una secuencia de CD28 o una secuencia de CTLA4. El dominio transmembrana se puede obtener o puede derivar del dominio transmembrana de cualquier proteína transmembrana y puede incluir la totalidad o una porción de tal dominio transmembrana. En realizaciones específicas, el dominio transmembrana se puede obtener o puede derivar de, p. ej., CD8, CD16, un receptor de citocina y receptor de interleucina, o un factor de crecimiento receptor, o similares.

5 Dominios de señalización intracelular: En ciertas realizaciones, el dominio intracelular de un CAR es o comprende un dominio intracelular o motivo de una proteína que se expresa sobre la superficie de linfocitos T y desencadena la activación y/o proliferación de dichos linfocitos T. Un dominio o motivo de este tipo es capaz de transmitir una señal primaria de unión al antígeno que es necesaria para la activación de un linfocito T como respuesta a la unión del antígeno a la porción extracelular del CAR. Normalmente, este dominio o motivo comprende, o es, un ITAM (siglas inglesas de motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina). Algunos polipéptidos que contienen ITAM adecuados para CAR incluyen, por ejemplo, la cadena zeta de CD3 (CD3 ζ) o porciones que contienen ITAM de esta. En una realización específica, el dominio intracelular es un dominio de señalización intracelular de CD3 ζ . En otras realizaciones específicas, el dominio intracelular es de una cadena de receptores de linfocitos, una proteína del complejo TCR/CD3, una subunidad de receptor de Fe o una subunidad de receptor de IL-2. En ciertas realizaciones, el CAR comprende adicionalmente uno o más dominios o motivos coestimuladores, p. ej., como parte del dominio intracelular del polipéptido. El uno o más dominios o motivos coestimuladores pueden ser, o pueden comprender, uno o más de entre una secuencia de polipéptido de CD27 coestimuladora, una secuencia de polipéptido de CD28 coestimuladora, una secuencia de polipéptido de OX40 (CD134) coestimuladora, una secuencia de polipéptido de 4-1BB (CD137) coestimuladora o una secuencia de polipéptido coestimuladora de linfocitos T inducible (ICOS) coestimuladora, u otro dominio o motivo coestimulador, o cualquier combinación de estos.

10

15

20 El CAR también puede comprender un motivo de supervivencia de linfocitos T. El motivo de supervivencia de linfocitos T puede ser cualquier motivo o secuencia de polipéptido que facilite la supervivencia del linfocito T después de la estimulación por parte de un antígeno. En ciertas realizaciones, el motivo de supervivencia de linfocitos T es, o deriva de, CD3, CD28, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-7 (IL-7R), un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-12, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-15, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-21 o un dominio de señalización intracelular del receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF β).

25

30 Las células inmunitarias modificadas que expresan los CAR pueden ser, p. ej., linfocitos T (células T, p. ej., células T CD4+ o células T CD8+), linfocitos citotóxicos (CTL) o linfocitos T citolíticos (NK). Los linfocitos T utilizados en las 35 composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden ser linfocitos T intactos o linfocitos T restringidos a MHC. En ciertas realizaciones, los linfocitos T son linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). En ciertas realizaciones, los linfocitos T se han aislado a partir de una biopsia de un tumor, o se han expandido a partir de linfocitos T aislados de una biopsia de un tumor. En ciertas realizaciones diferentes, los linfocitos T se han aislado a partir de, o se han expandido a partir de linfocitos T aislados a partir de, sangre periférica, sangre del cordón umbilical o linfa. Las células inmunitarias que se van a utilizar para generar células inmunitarias modificadas que expresan un CAR se pueden aislar 40 utilizando métodos rutinarios aceptados en la técnica, p. ej., extracción de sangre seguida de aféresis y opcionalmente aislamiento o clasificación de células mediado por anticuerpos.

45 Las células inmunitarias modificadas son preferentemente autólogas para un individuo al que se le van a administrar las células inmunitarias modificadas. En ciertas realizaciones diferentes, las células inmunitarias modificadas son alógenas para un individuo al que se le van a administrar las células inmunitarias modificadas. En los casos en los que se utilizan linfocitos T o células NK alógenas para preparar linfocitos T modificados, es preferible seleccionar linfocitos T o células NK que reduzcan la posibilidad de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en el individuo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se seleccionan linfocitos T específicos de un virus para la preparación de linfocitos T modificados; cabrá esperar que tales linfocitos tengan una capacidad nativa enormemente reducida para unirse a, y así llegar a ser activados por, cualesquiera antígenos del receptor. En ciertas realizaciones, el rechazo mediado por el receptor de los linfocitos T alógenos se puede reducir mediante la coadministración al hospedador de uno o más agentes inmunosupresores, p. ej., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ciclofosfamida o similares.

50 Los linfocitos T, p. ej., linfocitos T sin modificar o linfocitos T que expresan CD3 y CD28, o que comprenden un polipéptido que comprende un dominio de señalización de CD3 ζ y un dominio coestimulador de CD28, se pueden expandir utilizando anticuerpos contra CD3 y CD28, p. ej., anticuerpos unidos a microesferas; véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N.^{os} 5 948 893, 6 534 055, 6 352 694, 6 692 964, 6 887 466 y 6 905 681.

55 Las células inmunitarias modificadas, p. ej., los linfocitos T modificados, pueden comprender opcionalmente un «gen suicida» o «interruptor de seguridad» que permite la destrucción de sustancialmente todas las células inmunitarias modificadas cuando se deseé. Por ejemplo, los linfocitos T modificados, en ciertas realizaciones, pueden comprender un gen de timidina-cinasa del VHS (HSV-TK), que provoca la muerte de los linfocitos T modificados tras el contacto con ganciclovir. En otra realización, los linfocitos T modificados comprenden una caspasa inducible, p. ej., una caspasa 9 inducible (caspasa9i), p. ej., una proteína de fusión entre la caspasa9 y la proteína de unión de FK506 humana que permite la dimerización utilizando una molécula farmacéutica específica pequeña. Véase Straathof *et al.*, *Blood* 105(11):4247-4254 (2005).

60 Los agentes activos secundarios específicos particularmente útiles en los métodos o las composiciones incluyen, pero no se limitan a, rituximab, oblimersén (Genasense[®]), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron[®]), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa[®], taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, interferón alfa,

- interferón alfa pegilado (p. ej., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, Ara-C, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, baxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.
- 5 En ciertas realizaciones de la invención proporcionada en el presente documento, el uso de un agente activo secundario combinado con una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento se puede modificar o retrasar durante o poco después de la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento según considere adecuado el médico experto en la técnica. En ciertas realizaciones, los sujetos a los que se les administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento sola o combinada con otras terapias pueden recibir cuidados paliativos que incluyen antieméticos, factores de crecimiento mieloide y transfusiones de plaquetas, cuando sea adecuado. En ciertas realizaciones, a los sujetos a los que se les administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento se les puede administrar un factor de crecimiento como agente activo secundario de acuerdo con el juicio del médico experto en la técnica. En algunas realizaciones, se proporciona la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con eritropoyetina o darbepoetina (Aranesp).
- 10 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, carboplatino, tiotepa, paclitaxel o docetaxel a pacientes con cáncer de vejiga de células de transición localmente avanzado o metastásico.
- 15 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, carboplatino, tiotepa, paclitaxel o docetaxel a pacientes con cáncer de vejiga de células de transición localmente avanzado o metastásico.
- 20 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, carboplatino, tiotepa, paclitaxel o docetaxel a pacientes con cáncer de vejiga de células de transición localmente avanzado o metastásico.
- 25 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con un principio activo secundario de la siguiente manera: temozolomida para pacientes pediátricos con tumores cerebrales recidivantes o progresivos o neuroblastoma recidivante; celecoxib, etopósido y ciclofosfamida para cáncer del SNC recidivante o progresivo; temodar para pacientes con meningioma recidivante o progresivo, meningioma maligno, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, tumores cerebrales recidivantes o glioblastoma multiforme recién diagnosticado; irinotecán para pacientes con glioblastoma recidivante; carboplatino para pacientes pediátricos con glioma de tronco encefálico; procarbazina para pacientes pediátricos con gliomas malignos progresivos; ciclofosfamida para pacientes con tumores cerebrales malignos de mal pronóstico, glioblastoma multiforme recidivante o recién diagnosticado; Gliadel® para gliomas malignos recidivantes de alto grado; temozolomida y tamoxifeno para astrocitoma anaplásico; o topotecán para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico u oligodendrogloma anaplásico.
- 30 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con gemcitabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, taxano, everolimus, abraxano, lapatinib, herceptina, pamidronato disódico, mesilato de eribulina, everolimus, gemcitabina, palbociclib, ixabepilona, kadcyla, pertuzumab, teotepa, inhibidores de la aromatasa, exemestano, moduladores selectivos de estrógenos, antagonistas de los receptores de estrógenos, antraciclinas, emtansina y/o
- 35 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con metotrexato, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, taxano, everolimus, abraxano, lapatinib, herceptina, pamidronato disódico, mesilato de eribulina, everolimus, gemcitabina, palbociclib, ixabepilona, kadcyla, pertuzumab, teotepa, inhibidores de la aromatasa, exemestano, moduladores selectivos de estrógenos, antagonistas de los receptores de estrógenos, antraciclinas, emtansina y/o
- 40 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con pexidartinib a pacientes con cáncer de mama metastásico.
- En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con temozolomida, doxorubicina (Adriamicina), fluorouracilo (Adrucil, 5-fluorouracilo) o estreptozocina (Zanosar) a pacientes con tumores neuroendocrinos.
- 45 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con metotrexato, gemcitabina, cisplatino, cetuximab, 5-fluorouracilo, bleomicina, docetaxel o carboplatino a pacientes con cáncer de cabeza o cuello metastásico o recidivante.
- 50 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con gemcitabina, abraxane, 5-fluorouracilo, afinitor, irinotecán, mitomicina C, sunitinib o tarceva a pacientes con cáncer de páncreas.
- 55 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con cáncer de colon combinada con ARISA®, avastatina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo, irinotecán, capecitabina, cetuximab, ramucirumab, panitumumab, bevacizumab, leucovorina cálcica, lonsurf, regorafenib, ziv-aflibercept, taxol y/o taxotere.
- 60 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con capecitabina y/o vemurafenib a pacientes con cáncer colorrectal refractario o pacientes que no responden a la terapia de primera línea o que obtienen un resultado insatisfactorio en un adenocarcinoma de colon o recto.
- 65 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con fluorouracilo, leucovorina e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal C y D según Dukes o a pacientes que han sido tratados previamente por cáncer colorrectal metastásico.

- En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con cáncer colorrectal refractario combinada con capecitabina, xeloda y/o irinotecán.
- 5 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con capecitabina e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal refractario o a pacientes con carcinoma colorrectal inoperable o metastásico.
- 10 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento sola o combinada con interferón alfa o capecitabina a pacientes con carcinoma hepatocelular inoperable o metastásico; o con cisplatino y tiotepa, o con tosilato de sorafenib a pacientes con cáncer de hígado primario o metastásico.
- 15 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con doxorrubicina, paclitaxel, vinblastina o interferón alfa pegilado a pacientes con sarcoma de Kaposi.
- 20 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con trióxido arsénico, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina, idarrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, tioguanina, vincristina y/o topotecán a pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante o de alto riesgo.
- 25 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con daunorrubicina liposomal, topotecán y/o citarabina a pacientes con leucemia mieloblástica aguda de cariotipo desfavorable.
- 30 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con carboplatino e irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- 35 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con carbo/etopósido y radioterapia.
- 40 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con carboplatino y/o taxotere, o combinada con carboplatino, paclitaxel y/o radioterapia torácica a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- 45 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con oblimersén (Genasense®), metotrexato, clorhidrato de mecloretamina, etopósido, topotecán o doxorrubicina a pacientes con cáncer de pulmón microcítico.
- 50 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con ABT-737 (Abbott Laboratories) y/u obatoclax (GX15-070) a pacientes con linfoma y otras neoplasias hemáticas.
- 55 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento sola o combinada con un principio activo secundario tal como vinblastina o fludarabina adcetris, amboclorina, becenum, bleomicina, brentuximab vedotina, carmustinem clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina, doxorrubicina, lomustina, matulane, clorhidrato de mecloretamina, prednisona, clorhidrato de procarbazina o vincristina a pacientes con diversos tipos de linfoma, que incluyen, pero no se limitan a, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma folicular de bajo grado recidivante o refractario.
- 60 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con taxotere, dabrafenib, imlygic, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, trametinib, vemurafenib, talimogene laherparepvec, IL-2, IFN, GM-CSF y/o dacarbazina a pacientes con diversos tipos o estadios de melanoma.

En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento sola o combinada con vinorelbina a pacientes con mesotelioma maligno o cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB con implantes pleurales o síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno.

5 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de mieloma múltiple combinada con dexametasona, ácido zoledrónico, palmitronato, GM-CSF, biaxina, vinblastina, melfalán, busulfán, ciclofosfamida, IFN, prednisona, bisfosfonato, celecoxib, trióxido arsénico, PEG INTRON-A, vincristina, becenum, bortezomib, carfilzomib, doxorubicina, panobinostat, lenalidomida, pomalidomida, talidomida, mozobil o una combinación de estos.

10 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de mieloma múltiple combinada con linfocitos T del receptor químérico para el antígeno (CAR).

15 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario combinada con doxorubicina (Doxil®), vincristina y/o dexametasona

(Decadron®).

20 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de cáncer de ovario, tales como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, cáncer de ovario refractario o cáncer de ovario recidivante, combinada con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, dexametasona, avastina, ciclofosfamida, topotecán, olaparib, tiotepa o una combinación de estos.

25 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de cáncer de próstata, combinada con xeloda, 5 FU/LV, gemcitabina, irinotecán más

30 gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, GM-CSF, celecoxib, taxotere, ganciclovir, paclitaxel, adriamicina, docetaxel, estramustina, Emcyt, denderón, zytiga, bicalutamida, cabazitaxel, degarelix, enzalutamida, zoladex, acetato de leuprolida, clorhidrato de mitoxantrona, prednisona, sipuleucel-T, dicloruro de radio 223 o una combinación de estos.

35 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de cáncer de células renales, combinada con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex® o una combinación de estos.

40 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de cáncer ginecológico, de útero o sarcoma de tejidos blandos combinada con IFN, dactinomicina, doxorubicina, mesilato de imatinib, pazopanib, clorhidrato, trabectedina, un inhibidor de COX-2 tal como Celebrex® y/o sulindac.

45 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con diversos tipos o estadios de tumores sólidos combinada con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de estos.

50 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con esclerodermia o vasculitis cutánea combinada con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de estos.

55 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con SMD combinada con azacitidina, citarabina, daunorrubicina, decitabina, idarrubicina, lenalidomida o una combinación de estas.

60 En el presente documento también se engloba un método para aumentar la dosis de un fármaco o agente anticanceroso que se puede administrar de manera segura y eficaz a un paciente, que comprende administrar al paciente (p. ej., un ser humano) una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. Los pacientes que se pueden beneficiar de este método son aquellos que es probable que padecan un efecto adverso asociado con fármacos anticancerosos para tratar un cáncer específico de la piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado, huesos, intestino, colon, corazón, páncreas, suprarrenal, riñón, próstata, mama, colorrectal o combinaciones de estos. La administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento alivia o reduce los efectos adversos que son de tal gravedad que de otro modo limitaría la cantidad de fármaco anticanceroso.

65

- En una realización, se administra a diario una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anticanceroso a un paciente. En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento combinada con agentes específicos tales como heparina, aspirina, coumadina o G-CSF para evitar los efectos adversos que se asocian con fármacos anticancerosos tales como, pero sin limitarse a, neutropenia o trombocitopenia.
- 5 En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogénesis no deseada combinada con principios activos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerosos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos y esteroides.
- 10 En otra realización, en el presente documento se engloban las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer, que comprende administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento junto con (p. ej., antes, durante o después de) una terapia convencional que incluye, pero no se limita a, cirugía, immunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación u otra terapia no farmacológica utilizada actualmente para tratar, prevenir y/o gestionar
- 15 20 el cáncer. El uso combinado del compuesto proporcionado en el presente documento y la terapia convencional puede proporcionar un régimen de tratamiento excepcional que es inesperadamente eficaz en ciertos pacientes. Sin pretender limitarse a ninguna teoría, se cree que una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se suministra de forma concurrente con una terapia convencional.
- 25 30 Tal como se expone en otras partes del presente documento, en el presente documento se describe un método para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados con una terapia convencional, que incluye, pero no se limita a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Se puede administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y otro principio activo a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.
- 35 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento comprende la administración de un suplemento de calcio, calcitriol y vitamina D con una forma sólida del Compuesto 1. En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento comprende la administración de un suplemento de calcio, calcitriol y vitamina D antes del tratamiento con una forma sólida del Compuesto 1.
- 40 En ciertas realizaciones, el suplemento de calcio se administra para suministrar al menos 1200 mg de calcio elemental al día proporcionados en dosis divididas. En ciertas realizaciones, el suplemento de calcio se administra como carbonato de calcio en una dosis de 500 mg administrados tres veces al día por vía oral (PO).
- 45 En ciertas realizaciones, el suplemento de calcitriol se administra para suministrar 0,25 µg de calcitriol (PO) una vez al día.
- 50 En ciertas realizaciones, el suplemento de vitamina D se administra para suministrar de aproximadamente 500 UI a aproximadamente 5000 UI de vitamina D una vez al día. En ciertas realizaciones, el suplemento de vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 1000 UI de vitamina D una vez al día. En ciertas realizaciones, el suplemento de vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 50 000 UI de vitamina D a la semana. En ciertas realizaciones, el suplemento de vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 1000 UI de vitamina D2 o D3 una vez al día. En ciertas realizaciones, el suplemento de vitamina D se administra para suministrar aproximadamente 50 000 UI de vitamina D2 o D3 a la semana.
- 55 En una realización, la forma sólida del Compuesto 1 se puede administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg al día, sola o combinada con un agente activo secundario divulgado en el presente documento, antes, durante o después del uso de una terapia convencional.
- 60 En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han sido tratados previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.
- ### 5.3.2 Uso con terapia de trasplante
- 65 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento se pueden utilizar para reducir el riesgo de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Por consiguiente, en el presente documento se engloban las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cáncer, que comprende administrar una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento junto con una terapia de trasplante.

- Como saben los expertos en la técnica, el tratamiento del cáncer se basa a menudo en los estadios y el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrolla una transformación leucémica inevitable en determinados estadios del cáncer, puede ser necesario el trasplante de células madre de la sangre periférica, un preparado de células madre hematopoyéticas o de médula ósea. El uso combinado de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y una terapia de trasplante proporciona una sinergia excepcional e inesperada. En particular, una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento exhibe una actividad immunomoduladora que puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se suministra de forma concurrente con una terapia de trasplante en pacientes con cáncer.
- Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento pueden actuar combinadas con una terapia de trasplante reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo del trasplante y el riesgo de EICH. En el presente documento se engloban las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente (p. ej., un ser humano) una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento antes, durante o después de un trasplante de sangre del cordón umbilical, sangre de la placenta, células madre de sangre periférica, un preparado de células madre hematopoyéticas o médula ósea. En la patente de EE. UU. N.º 7 498 171, se divultan algunos ejemplos de células madre adecuadas para su uso en las invenciones proporcionadas en el presente documento.
- En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con leucemia mieloide aguda antes, durante o después de un trasplante.
- En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con mieloma múltiple antes, durante o después del trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica.
- En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a pacientes con LNH (p. ej., LDLBG) antes, durante o después del trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica.
- ### **5.3.3 Terapia en ciclos**
- En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en el presente documento se administran de forma cíclica a un paciente. La terapia en ciclos implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguida de un descanso durante un período de tiempo y la repetición de esta administración secuencial. La terapia en ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.
- Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a diario en una dosis única o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. El método en ciclos permite además aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, en ciertas realizaciones del presente documento, se engloba la administración de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra sola. En ciertas realizaciones, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento durante un mayor número de ciclos que normalmente provocaría una toxicidad limitadora de la dosis en un paciente al que no se le estuviera administrando también un principio activo secundario.
- En una realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento a diario y de forma continua durante tres o cuatro semanas con una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/d, seguida de una pausa de una o dos semanas. En otra realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento una vez al día durante los primeros de dos a cinco o diez días de un ciclo de 28 días, seguida de un período de descanso sin administración durante el resto del ciclo de 28 días con una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg.
- En otra realización, se administra una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y un principio activo secundario por vía oral, produciéndose la administración de la forma sólida del Compuesto 1 de 30 a 60 minutos antes del principio activo secundario, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En ciertas realizaciones, la combinación de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y un principio activo secundario se administra mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo. En ciertas realizaciones, un ciclo comprende la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día de un principio activo secundario a diario durante de tres a cuatro semanas y a continuación una o dos semanas de descanso. En ciertas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento combinatorio a un paciente

está en el intervalo de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

5.4 POBLACIÓN DE PACIENTES

- 5 En ciertas realizaciones de la invención proporcionadas en el presente documento, el sujeto es un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un primate no humano. En realizaciones particulares, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser un sujeto masculino o femenino.
- 10 Los sujetos particularmente útiles para la invención proporcionada en el presente documento incluyen pacientes humanos con cáncer, por ejemplo, aquellos a los que se les ha diagnosticado leucemia, que incluye leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia mielógena crónica. En ciertas realizaciones, al sujeto no se le ha diagnosticado leucemia promielocítica aguda.
- 15 En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos superior a la normal. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos un 10 %. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de entre un 10 y un 15 %. En algunas realizaciones, el sujeto
- 20 tiene una población de blastos de al menos un 15%. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de entre un 15 y un 20%. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos de al menos un 20%. En algunas realizaciones, el sujeto
- 25 tiene una población de blastos de aproximadamente un 10-15 %, aproximadamente un 15-20 % o aproximadamente un 20-25 %. En otras realizaciones, el sujeto tiene una población de blastos inferior a un 10 %. En el contexto de los métodos descritos en el presente documento, los sujetos útiles que tienen una población de blastos inferior a un 10 % incluyen aquellos sujetos que, por cualquier motivo de acuerdo con el juicio del médico experto en la técnica, necesitan tratamiento con un compuesto proporcionado en el presente documento, solo o combinado con un agente activo secundario.
- 30 En algunas realizaciones, el sujeto se trata basándose en la puntuación del estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) del sujeto para la leucemia. El estado funcional del ECOG se puede calificar en una escala de 0 a 5, designando 0 asintomático; designando 1 sintomático, pero sin movilidad reducida; designando 2 sintomático y < 50 % en la cama durante el día; designando 3 sintomático y > 50 % en la cama, pero no postrado en la cama; designando 4 postrado en la cama; y designando 5 el fallecimiento. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional del ECOG de 0 o 1. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional del ECOG de 0. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional del ECOG de 1. En otras realizaciones, el sujeto tiene una puntuación de estado funcional del ECOG de 2.
- 35 En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento engloba el tratamiento de sujetos que no han sido tratados previamente por leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido sometido a un trasplante alogénico de médula ósea. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido sometido a un trasplante de células madre. En algunas realizaciones, el sujeto no ha
- 40 recibido tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con ningún producto en investigación para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con glucocorticoides sistémicos.
- 45 En otras realizaciones, la invención engloba el tratamiento de sujetos que han sido tratados previamente o se están tratando actualmente por leucemia. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido tratado previamente o puede estar siendo tratado actualmente con un régimen de tratamiento estándar para la leucemia. El sujeto puede haber sido tratado con cualquier régimen de tratamiento de la leucemia estándar conocido por el médico experto en la técnica. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido tratado previamente con al menos un régimen para LMA de inducción/reinducción o consolidación. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido
- 50 sometido a un trasplante autólogo de médula ósea o trasplante de células madre como parte de un régimen de consolidación. En algunas realizaciones, el trasplante de médula ósea o de células madre se produjo al menos 3 meses antes del tratamiento de acuerdo con la invención proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido sometido a un tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el tratamiento con hidroxiurea se produjo a más tardar 24 horas antes del tratamiento de acuerdo con la invención proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido sometido a una terapia previa de inducción o consolidación con citarabina
- 55 (Ara-C). En algunas realizaciones, el sujeto ha sido sometido a un tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos. En algunas realizaciones, el tratamiento con glucocorticosteroides se produjo a más tardar 24 horas antes del tratamiento de

acuerdo con la invención descrita en el presente documento. En otras realizaciones, la invención engloba el tratamiento de sujetos que han sido tratados previamente por cáncer, pero que no responden a las terapias estándar.

5 También se engloban las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de sujetos que tienen leucemia recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, al sujeto se le ha diagnosticado un subtipo de LMA recidivante o refractario, tal como define la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una enfermedad recidivante o refractaria puede ser LMA de novo o LMA secundaria, p. ej., LMA relacionada con la terapia (LMA-t).

10 En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento se utiliza para tratar leucemias resistentes a fármacos, tales como la leucemia mielógena crónica

(LMC). Por lo tanto, el tratamiento con un compuesto proporcionado en el presente documento podría proporcionar una alternativa para pacientes que no responden a otros tratamientos. En algunas realizaciones, estos otros tratamientos engloban el

15 20 tratamiento con Gleevec® (mesilato de imatinib). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de la leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (LMCPh+). En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas sólidas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de la leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma Filadelfia (LMCPh+) resistente al tratamiento con Gleevec® (mesilato de imatinib).

También se engloba el tratamiento de un sujeto independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos 18 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene más de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 años de edad. En otras realizaciones, el sujeto tiene menos de 65 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene menos de 18, 15, 12, 10, 9, 8 o 7 años de edad.

25 30 En algunas realizaciones, la invención puede ser útil en sujetos que tienen al menos 50 años de edad, aunque sujetos más jóvenes también se podrían beneficiar del método. En otras realizaciones, los sujetos tienen al menos 55, al menos 60, al menos 65 y

35 al menos 70 años de edad. En otra realización, los sujetos tienen una citogenética adversa. Una «citogenética adversa» se define como cualquier cariotipo no diploide, o con una cantidad superior o igual a 3 anomalías cromosómicas. En otra realización, los sujetos tienen al menos 60 años de edad y tienen una citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen entre 60-65 años de edad y tienen una citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen entre 65-70 años de edad y tienen una citogenética adversa.

40 45 En ciertas realizaciones, el sujeto tratado no tiene antecedentes de infarto de miocardio en los tres meses de tratamiento de acuerdo con la invención proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene antecedentes de accidente cerebrovascular ni ataque isquémico transitorio en los tres meses de tratamiento de acuerdo con la invención proporcionada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no ha padecido ningún evento tromboembólico, que incluye trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, en los 28 días de tratamiento de acuerdo con la invención proporcionada en el presente documento. En otras realizaciones, el sujeto no ha experimentado o no está experimentando una coagulación intravascular diseminada incontrolada.

50 Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto será capaz de determinar fácilmente sin demasiada experimentación los agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no farmacológica

55 que se pueden utilizar de manera eficaz para tratar a un sujeto individual con cáncer.

Se apreciará que en el presente documento se contempla cada combinación adecuada de los compuestos proporcionados en el presente documento con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

60 5.5 FORMULACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento contienen cantidades terapéuticamente eficaces de una o más formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la Forma A del Compuesto 1 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la Forma B del Compuesto 1 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la Forma C del Compuesto 1 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la Forma D del Compuesto 1 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la Forma E del Compuesto 1 y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden el Compuesto 1 amorfó y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos se pueden formular en preparados farmacéuticos adecuados tales como en soluciones o suspensiones estériles para la administración oftálmica o parenteral, así como también un preparado de parche transdérmico e inhaladores de polvo seco. Normalmente, las formas sólidas del Compuesto 1 descritas anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos muy conocidos en la técnica (véase, p. ej., *Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, séptima edición, 1999).

En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de una o más formas sólidas del Compuesto 1 con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. En ciertas realizaciones, las concentraciones de las formas sólidas del Compuesto 1 en las composiciones son eficaces para suministrar una cantidad, tras la administración, que trata, previene o mejora uno o más de los síntomas y/o la progresión del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

Normalmente, las composiciones se formulan para la administración de dosis individuales. Para formular una composición, la fracción en peso de una forma sólida del Compuesto 1 se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado con una concentración eficaz de forma que la afección tratada se alivie o mejore. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento incluyen cualquiera de los portadores de este tipo conocidos por los expertos en la técnica por ser adecuados para el modo de administración particular.

Además, las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden formular como el único principio farmacéuticamente activo en la composición o se pueden combinar con otros principios activos. Las suspensiones liposómicas, que incluyen liposomas dirigidos a un tejido, tales como liposomas dirigidos a un tumor, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas como se conoce en la técnica. Brevemente, se pueden formar liposomas, tales como vesículas multilaminares (VML), secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que se disperse la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y a continuación se suspenden de nuevo en PBS.

Se incluye una forma sólida del Compuesto 1 en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios no deseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente evaluando las formas sólidas del Compuesto 1 en sistemas *in vivo* e *in vitro* descritos en el presente documento y a continuación se extrapola a partir de estos para obtener las dosis para seres humanos.

La concentración de una forma sólida del Compuesto 1 en la composición farmacéutica dependerá de la absorción, distribución tisular, inactivación y tasas de eliminación de la forma sólida del Compuesto 1, las características fisicoquímicas de la forma sólida del Compuesto 1, la pauta posológica y la cantidad administrada, así como también otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática.

En ciertas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz debería producir una concentración en suero del principio activo de aproximadamente 0,1 ng/mL a aproximadamente 50-100 µg/mL. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionan una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal al día. Las formas farmacéuticas unitarias se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del principio activo esencial o una combinación de principios esenciales por forma farmacéutica unitaria.

El principio activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de dosis más pequeñas que se han de administrar en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento dependen de la enfermedad que se esté tratando y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de evaluación conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar que los valores de las dosis y concentraciones también pueden variar en función de la gravedad de la afección que se ha de aliviar. También se debe

entender que, para cualquier sujeto particular, las pautas posológicas específicas se deben ajustar a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance ni la práctica de las composiciones reivindicadas.

5

Por lo tanto, las cantidades o concentraciones eficaces de una o más de las formas sólidas del Compuesto 1 descritas en el presente documento se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para la administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Las formas sólidas del Compuesto 1 se incluyen en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas de, o para tratar, retrasar la progresión o prevenir. La concentración de una forma sólida del Compuesto 1 en la composición dependerá de la absorción, distribución tisular, inactivación, tasas de eliminación de la forma sólida del Compuesto 1, la pauta posológica, cantidad administrada, formulación particular, así como también otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

10

Las composiciones están diseñadas para ser administradas por una vía adecuada, que incluye, pero no se limita a, una vía parenteral, rectal, tópica y local. Las composiciones se encuentran en forma líquida, semilíquida o sólida y se formulan de manera adecuada para cada vía de administración.

15

Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyectables, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol benéfico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. Los preparados parenterales se pueden encerrar en ampollas, plumas, jeringas desechables o viales de dosis única o de múltiples dosis fabricados de vidrio, plástico u otro material adecuado.

20

En casos en los que las formas sólidas del Compuesto 1 presenten solubilidad insuficiente, se pueden utilizar métodos de solubilización de compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan a, el uso de codisolventes, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

25

Tras la mezcla o adición del (de los) compuesto(s), la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo previsto de administración y la solubilidad de la forma sólida del Compuesto 1 en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y se puede determinar empíricamente.

30

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para la administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como polvos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de las formas sólidas del Compuesto 1. Las formas sólidas del Compuesto 1 se formulan y se administran en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas farmacéuticas unitarias, tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de la forma sólida del Compuesto 1 suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de formas farmacéuticas unitarias incluyen ampollas y jeringas. Las formas farmacéuticas unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de estas. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un único recipiente para ser administradas en una forma farmacéutica unitaria segregada. Algunos ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen viales o botellas de pintas o galones. Por tanto, una forma farmacéutica múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

35

También se pueden preparar preparados de liberación sostenida. Algunos ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento, matrices que están en forma de artículos moldeados, p. ej., películas o microcápsulas. Algunos ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen parches de iontoporesis, poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietilmetacrilato) o alcohol polivinílico), ácidos polilácticos, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros, tales como etileno-acetato de vinilo y ácido láctico-ácido glicólico, permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando un compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante un período de tiempo prolongado, este se puede desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a humedad a 37 °C, lo que da como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden diseñar estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo de acción involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S-S intermoleculares a través de un intercambio de tio-disulfuro, se puede conseguir la estabilización modificando los residuos

de sulfidrilo, liofilizando en soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, utilizando aditivos adecuados y desarrollando composiciones de matrices poliméricas específicas.

Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contienen una forma sólida del Compuesto 1 en el intervalo de un 0,005 % a un 100 %, estando constituido el resto por un portador atóxico.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades. Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento también se pueden administrar ventajosamente para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por ser de valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas a las que se ha hecho referencia anteriormente en el presente documento, tales como enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Se debe entender que tal terapia combinada constituye un aspecto adicional de las composiciones y el tratamiento que se proporcionan en el presente documento.

También se engloban formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas anhidras que contienen una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., un 5 %) está aceptada de forma generalizada en la técnica farmacéutica como medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la semivida o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2.^a Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que normalmente existe condensación y/o humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas anhidras proporcionadas en el presente documento se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad y condiciones de baja humedad o baja condensación. Las formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera un contacto substancial con la humedad y/o condensación durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debería preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Algunos ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, envases de dosis unitarias (p. ej., viales), plásticos y láminas selladas herméticamente.

5.5.1 Inyectables, soluciones y emulsiones

En el presente documento también se contempla la administración parenteral, caracterizada en general por una inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Se pueden preparar inyectables de formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Algunos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que se han de administrar también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares atóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad y otros agentes de este tipo tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En el presente documento también se contempla el implante de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosis. Brevemente, se dispersa una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en una matriz interna sólida, p. ej., polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, caucho butílico, cauchos de epichlorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímeros de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en un paso que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de este, así como también de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye la administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. Los preparados para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para su inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, que incluyen comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para su inyección, productos insolubles secos estériles listos

para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

5 Si se administran por vía intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de estos.

10 Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los preparados parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, agentes de anestesia local, 15 agentes dispersantes y de suspensión, agentes emulsionantes, agentes quelantes o atrapadores y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

15 Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y lactato de Ringer. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos deben añadirse en concentraciones bacteriostáticas o fungísticas a los 20 preparados parenterales envasados en recipientes de dosis múltiples, los cuales incluyen fenoles o cresoles, compuestos de mercurio, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílicos y propílicos del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen 25 fosfato y citrato. Los agentes antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los agentes de anestesia local incluyen clorhidrato de procaina. Los agentes dispersantes y de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmelcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente quelante o atrapador de iones metálicos incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

30 La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de manera que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y el estado del paciente o animal tal como se sabe en la técnica.

35 Los preparados parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con aguja. Todos los preparados para administración parenteral deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.

A modo ilustrativo, una infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene una forma sólida 40 del Compuesto 1 es un modo de administración eficaz. Otra realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

45 Los inyectables se diseñan para una administración local y sistémica. Habitualmente, se formula una dosis terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 % p/p hasta aproximadamente un 90 % p/p o más, tal como más de un 1 % p/p de una forma sólida del Compuesto 1 respecto al (a los) tejido(s) tratado(s). El principio activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de dosis más pequeñas que se han de administrar en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento dependen del tejido que se esté tratando y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de evaluación conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar que los valores de las 50 dosis y concentraciones también pueden variar en función de la edad del individuo tratado. También se debe entender que, para cualquier sujeto particular, las pautas posológicas específicas se deben ajustar a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance ni la práctica de las formulaciones reivindicadas.

55 Una forma sólida del Compuesto 1 se puede suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se puede derivatizar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, que incluyen el modo previsto de administración y la solubilidad de la forma sólida del Compuesto 1 en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y se puede determinar empíricamente.

5.5.2 Polvos liofilizados

60 También son de interés en el presente documento los polvos liofilizados, los cuales se pueden reconstituir para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

65 El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o la solución reconstituida, que se prepara a partir del polvo. Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa,

5 sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente también puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tampón de este tipo conocido por los expertos en la técnica, en una realización, de pH aproximadamente neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Por lo general, la solución resultante se repartirá en viales para llevar a cabo la liofilización. Cada vial contendrá una dosis única (que incluye, pero no se limita a, 1-1000 mg o 100-500 mg) o dosis múltiples del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones adecuadas tales como a una temperatura de aproximadamente 4 °C a temperatura ambiente.

10 La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en una administración parenteral. Para la reconstitución, se añaden aproximadamente 0,1-50 mg, aproximadamente 0,5-50 mg, aproximadamente de 1 a 50 mg, aproximadamente 5-35 mg o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, por mL de agua estéril u otro portador adecuado. En una realización, se añaden aproximadamente 0,5 mg de polvo liofilizado por mL de agua estéril u otro portador adecuado.

15 20 En una solicitud de patente provisional de EE. UU., presentada de forma concurrente con el presente documento y titulada «FORMULATIONS OF 3-(5-AMINO-2-METHYL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE» (FORMULACIONES DE 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA), se describen formulaciones liofilizadas ilustrativas que comprenden las formas sólidas proporcionadas en el presente documento (p. ej., Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y/o el Compuesto 1 amorf). **5.5.3 Administración tópica**

25 Las mezclas tópicas se preparan tal como se ha descrito para una administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares y se formula en forma de cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, esprays, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualesquiera otras formulaciones adecuadas para la administración tópica.

30 35 Por lo tanto, las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden formular en forma de aerosoles para aplicación tópica, por ejemplo, mediante inhalación (véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N.ºs 4 044 126, 4 414 209 y 4 364 923, que describen aerosoles para el suministro de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular asma). Estas formulaciones para la administración en el aparato respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o en forma de un polvo microfino para insuflación, solo o combinado con un portador inerte tal como lactosa. En un caso de este tipo, las partículas de la formulación tendrán diámetros inferiores a 50 micras o inferiores a 10 micras.

40 45 Las formas sólidas del Compuesto 1 se pueden formular para una aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, por ejemplo, en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones, y para la aplicación al ojo o para la aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales de las formas sólidas del Compuesto 1 solas o combinadas con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, en particular las destinadas a uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01 % - 10 %, con un pH de aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

5.5.4 Composiciones para otras vías de administración

50 En el presente documento también se contemplan otras vías de administración, tales como la aplicación tópica, parches transdérmicos y la administración rectal.

55 60 Por ejemplo, las formas farmacéuticas para la administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para un efecto sistémico. Los supositorios rectales se utilizan en el presente documento para referirse a cuerpos sólidos para su inserción en el recto, que se funden o ablandan a temperatura corporal y liberan uno o más principios farmacológicos o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de jureí), gelatina de glicerina, Carbowax (polioxietenglicol) y mezclas adecuadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. También se pueden utilizar combinaciones de varias bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de los supositorios incluyen Spermaceti y ceras. Los supositorios rectales se pueden preparar mediante el método de compresión o mediante moldeo. Un peso ilustrativo de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.

5.5.5 Composiciones de liberación sostenida

65 Los principios activos proporcionados en el presente documento se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de EE. UU. N.ºs: 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123 y 4 008 719, 5 674 533, 5 059 595, 5 591 767, 5 120 548, 5 073 543, 5 639 476, 5 354 556, 5 639 480, 5 733 566, 5 739

- 108, 5 891 474, 5 922 356, 5 972 891, 5 980 945, 5 993 855, 6 045 830, 6 087 324, 6 113 943, 6 197 350, 6 248 363, 6
 264 970, 6 267 981, 6 376 461, 6 419 961, 6 589 548, 6 613 358, 6 699 500 y 6 740 634. Tales formas farmacéuticas se
 5 pueden utilizar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos utilizando, por ejemplo,
 hidroxipropilmethylcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos
 multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación
 deseado en proporciones variables. Se pueden seleccionar fácilmente formulaciones de liberación controlada adecuadas
 conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en el presente documento, para su uso con los principios
 activos proporcionados en el presente documento.
- 10 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común que es mejorar la terapia
 farmacológica en comparación con la que se consigue con sus homólogos no controlados. En una realización, el uso de
 un preparado de liberación controlada diseñado de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo
 15 de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. En ciertas
 realizaciones, las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una prolongación de la actividad del
 fármaco, una reducción de la frecuencia de la dosis y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, las
 15 formulaciones de liberación controlada se pueden utilizar para ejercer un efecto sobre el momento de inicio de la acción
 u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco y, por lo tanto, pueden afectar a la aparición de
 efectos secundarios (p. ej., adversos).
- 20 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de
 fármaco (principio activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberar de forma gradual y continua
 otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un período
 25 prolongado de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse a
 partir de la forma farmacéutica con una velocidad que reemplace a la cantidad de fármaco que se esté metabolizando y
 excretando del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular con varias condiciones, que
 25 incluyen, pero no se limitan a, el pH, la temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o formas sólidas del
 Compuesto 1.
- 30 En ciertas realizaciones, el agente se puede administrar utilizando una infusión intravenosa, una bomba osmótica
 implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, se puede utilizar
 una bomba (véase Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek
 35 *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos. En otra realización
 más, se puede ubicar un sistema de liberación controlada cerca del agente terapéutico, es decir, de manera que se
 requiera solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*,
 vol. 2, págs. 115-138 (1984)).
- 35 En algunas realizaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto cerca del sitio de la activación
 inmunitaria inapropiada o un tumor. En el artículo de revisión de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990) se analizan otros
 40 sistemas de liberación controlada. El principio activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, p. ej., polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato
 de polietileno plastificado, caucho natural, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-
 45 acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos
 tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de
 polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno,
 50 polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de
 vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros
 de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico,
 55 caucho butílico, cauchos de epichlorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de
 vinilo/alcohol vinílico y copolímeros de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. A continuación, el
 principio activo se difunde a través de la membrana polimérica externa en un paso que controla la velocidad de liberación.
 El porcentaje de principio activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza
 específica de este, así como también de las necesidades del sujeto.
- 55 **5.5.6 Formulaciones dirigidas**
- 55 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento también se pueden formular para que se
 dirijan a un tejido o receptor particular u otra área del cuerpo del sujeto que se ha de tratar. Muchos de estos métodos de
 60 direcciónamiento son muy conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos métodos de direcciónamiento están
 contemplados en el presente documento para su uso en las presentes composiciones. Para consultar ejemplos no
 limitantes de métodos de direcciónamiento, véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N.ºs 6 316 652, 6 274 552, 6 271 359,
 6 253 872, 6 139 865, 6 131 570, 6 120 751, 6 071 495, 6 060 082, 6 048 736, 6 039 975, 6 004 534, 5 985 307, 5 972
 366, 5 900 252, 5 840 674, 5 759 542 y 5 709 874.
- 65 En una realización, las suspensiones liposómicas, que incluyen liposomas dirigidos a un tejido, tales como liposomas
 dirigidos a un tumor, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden
 preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar

formulaciones de liposomas tal como se describe en la Patente de EE. UU. N.º 4,522,811. Brevemente, se pueden formar liposomas, tales como vesículas multilaminares (VML), secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de una forma sólida del Compuesto 1 proporcionada en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz 5 se agita hasta que se disperse la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y a continuación se suspenden de nuevo en PBS.

5.5.7. Artículos de fabricación

- 10 Las formas sólidas del Compuesto 1 proporcionadas en el presente documento que se utilizan para el tratamiento de uno o más síntomas o la progresión del cáncer, incluidos los tumores sólidos y tumores de transmisión hemática, y una etiqueta que indica que la forma sólida del Compuesto 1 se utiliza para el tratamiento de uno o más síntomas o la progresión del cáncer, incluidos los tumores sólidos y los tumores de transmisión hemática.
- 15 Los artículos de fabricación del presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son muy conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N.ºs 5 323 907, 5 052 558 y 5 033 252. Los ejemplos de materiales de envasado para productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases de tipo blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, 20 recipientes, jeringas, plumas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un tratamiento y modo de administración deseado. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento.

5.6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD

- 25 Existen procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar disponibles para evaluar los compuestos con el fin de identificar aquellos que poseen la actividad antiproliferativa deseada.
- 30 Algunos ensayos de este tipo incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una diversidad de ensayos basados en células, incluido el ensayo de proliferación de células KG-1 descrito en la sección de Ejemplos.

6. EJEMPLOS

- 35 Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación. En las descripciones y los ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

BuOH

Butanol

40 DCM:

Diclorometano

45 DMSO:

Sulfóxido de dimetilo

50 CDB:

Calorimetría diferencial de barrido

SDV:

55 Sorción dinámica de vapor

EDTA:

Etilendiaminotetraacetato

60 EtOH:

Etanol

65 EtOAc

Acetato de etilo

HPLC:

5 Cromatografía líquida de alta resolución

IPA:

10 2-Propanol

KF

15 Karl Fisher

LCMS:

Cromatografía líquida con espectroscopía de masas

MeCN

20 Acetonitrilo

MeOAc:

25 Acetato de metilo

MeOH:

30 Metanol

MEK:

35 Cetona etil metílica

MIBK:

40 Cetona isobutil metílica

MTBE

45 Éter *t*-butil metílico

NMP:

45 *N*-Metil-2-pirrolidona

RMN:

50 Resonancia magnética nuclear

HR:

55 Humedad relativa

TA:

55 Temperatura ambiente

MEB

60 Microscopía electrónica de barrido °

AT:

65 Análisis térmico

ATG:

Análisis termogravimétrico

5 ATG-MS/TG-MS:

Análisis termogravimétrico acoplado con espectroscopía de masas

THF:

10 Tetrahidrofurano

TLC:

15 Cromatografía en capa fina

DRXP:

Difracción de rayos X en polvo

20 6.1 FORMAS SÓLIDAS

6.1.1 Cribado de polimorfos

25 Se llevó a cabo un cribado de polimorfos del Compuesto 1 para investigar si se podrían generar diferentes formas sólidas en varias condiciones tales como diferentes disolventes, temperatura y cambios de humedad.

30 Los disolventes utilizados en el cribado de polimorfos fueron de grado HPLC o grado de reactivo, e incluyeron acetona, acetonitrilo (MeCN), MeCNagua (1:1), *n*-butanol (*n*-BuOH), etanol absoluto (EtOH), etanolagua (1:1), metanol (MeOH), 2-propanol (IPA), acetato de etilo (EtOAc), acetato de metilo (MeOAc), diclorometano (DCM), cetona etil metílica (MEK), éter *t*-butil metílico (MTBE), heptano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), THFagua (1:1), agua, sulfóxido de dimetilo (DMSO) y N-metilpirrolidona (NMP).

35 La caracterización de las formas cristalinas producidas durante el cribado se llevó a cabo mediante difracción de rayos X en polvo (DRXP), calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG), microscopía electrónica de barrido en miniatura (miniMEB) y sorción dinámica de vapor (SDV), Karl Fischer (KF) y/o resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN).

40 El análisis de DRXP se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo PANalytical Empyrean utilizando radiación $\text{K}\alpha$ de Cu a 1,54 Å. El instrumento PANalytical Empyrean estaba dotado de un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X se estableció a 45 KV y 40 mA, respectivamente. Las rejillas de divergencia se establecieron a 1/16° y 1/8 °, y la rejilla receptora se estableció a 1/16°. La radiación difractada se midió utilizando un detector Pixel 2D. Se estableció un barrido continuo theta-dos theta con un tamaño de paso de 0,013 o 0,026 desde 3° hasta 40° 2θ con una velocidad de giro de la muestra de 4. Se utilizó un patrón de alúmina sintetizada para comprobar las posiciones de los picos.

45 Los datos de DRXP se obtuvieron en un difractómetro de rayos X en polvo PANalytical Empyrean utilizando parámetros similares del instrumento.

50 Los análisis de CDB se llevaron a cabo en un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery. Se utilizó indio como patrón de calibración. Se colocaron aproximadamente 1-5 mg de muestra en un crisol de CDB. La muestra se calentó en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. Los puntos de fusión se registraron como las temperaturas de inicio extrapoladas.

55 Los análisis ATG se llevaron a cabo en un analizador termogravimétrico TA Discovery. Se utilizó oxalato de calcio para comprobar su funcionamiento. Se colocaron aproximadamente 2-10 mg de muestra pesada con exactitud en un crisol y se introdujeron en un horno de ATG. La muestra se calentó en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C.

60 Los análisis ATG/SDTA se llevaron a cabo en un instrumento TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). El instrumento TGA/SDTA851e se calibró en función de la temperatura con indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisos de aluminio de 100 µL y se sellaron. Los sellos se perforaron con una aguja y los crisos se calentaron en el ATG desde 25 hasta 300 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se utilizó N₂ anhídrico para purgar. Los datos de ATG se obtuvieron en un instrumento de ATG TA Q500. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10 °C/min utilizando nitrógeno como gas de purga.

El análisis de la morfología de las muestras se llevó a cabo en un mini-MEB Evex. Se dispersaron pequeñas cantidades de las muestras en un portamuestras y a continuación se recubrieron con oro y se visualizaron con un aumento de 500x a 1000x.

5 La higroscopidad se determinó en un instrumento de SDV de Surface Measurement Systems. Normalmente, se introdujo un tamaño de muestra de 5-20 mg en el crisol para muestras de un instrumento de SDV y la muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado de SDV a temperatura ambiente. La humedad relativa se incrementó desde un 0 % hasta un 90 % de HR con un paso de un 10 % de HR, a continuación se redujo de manera similar para conseguir un ciclo completo de adsorción/desorción.

10 Los espectros de ^1H RMN se obtuvieron en un espectrómetro de RMN Bruker de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en DMSO-d6 y se analizaron con 8-64 barridos.

15 La solubilidad de la Forma C en disolventes acuosos y orgánicos seleccionados se determinó mezclando el sólido con los disolventes a temperatura ambiente. Las muestras para la determinación de la solubilidad se filtraron después de 24 h de agitación y se cuantificaron mediante un método de HPLC, excepto para el MeOH, en cuyo caso la solubilidad se determinó después de agitar durante 2 h con el fin de minimizar la degradación.

20 El contenido de agua se midió utilizando un titulador de KF columbimétrico dotado de un procesador de muestras con horno. La temperatura del horno se estableció como 225 °C.

6.1.2 Experimentos y métodos

6.1.2.1 Solubilidad

25 Con el fin de seleccionar los disolventes para el cribado y determinar el intervalo de concentraciones que se ha de utilizar en el cribado, se llevó a cabo una evaluación de la solubilidad cuantitativa con la Forma B y la Forma C del Compuesto 1. En las Tablas 1 y 2, se proporciona, respectivamente, la solubilidad aproximada de la Forma B del Compuesto 1 y la solubilidad de la Forma C según HPLC a temperatura ambiente.

30

Tabla 1. Solubilidad aproximada de la Forma B del Compuesto 1 a temperatura ambiente.

Disolvente	Solubilidad aproximada (mg/mL)
Acetona	< 6
MeCN	< 3
MeCN/agua (1:1)	< 3
<i>n</i> -BuOH	< 2
EtOH	< 2
EtOH/agua (1:1)	< 2
MeOH	< 15*
IPA	< 1
EtOAc	< 2
MEK	< 3
DCM	< 1
MTBE	< 1
Heptano	< 1
Tolueno	< 1
THF	< 12
THF/agua (1:1)	< 10
Aqua	< 1
MeOAc	< 3
NMP	>100
DMSO	>100

* se sospecha que se produce degradación.

Tabla 2. Solubilidad según HPLC de la Forma C en disolventes seleccionados a temperatura ambiente.

Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
Aqua	0,001
NaCl al 0,9 %	0,001
HCl 0,1 N	0,001
Tampón de acetato de pH 4,0	0,001
Tampón de fosfato de pH 6,8	0,001
MeCN	1,179
Acetona	2,354
MeOH	0,843
EtOH	0,235
IPA	0,071
EtOAc	0,285
THF	4,349
Heptano	< 0,0001
Tolueno	0,002
DMSO	> 200

6.1.2.2 Equilibración y evaporación

Los experimentos de equilibración y evaporación se llevaron a cabo a temperatura ambiente y 50 °C utilizando la Forma B del Compuesto 1 como material de partida. Se añadió un exceso de la Forma B del Compuesto 1 a como máximo 2 mL de un disolvente de prueba. La mezcla resultante se agitó durante 4 días a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas a 50 °C por separado. Tras alcanzar el equilibrio, se retiró la solución de sobrenadante saturada, se filtró utilizando filtros de PTFE de 0,45 µm y se dejó evaporar en un vial abierto en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y 50 °C, respectivamente. El sólido resultante de la equilibración se aisló y se secó al aire antes del análisis. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los resultados de equilibración y evaporación.

Disolvente	Forma según DRXP			
	EQ a TA	EV a TA	EQ a 50 °C	EV a 50 °C
Acetona	B	-	A	-
MeCN	B	-	A	-
MeCN/agua	B	-	C	-
n-BuOH	B	-	B (+A)	-
EtOH	B	-	A	-
EtOH/agua	B	-	C	-
MeOH	B+A	amorfa*	-	amorfa*
IPA	B	-	B+A	-
EtOAc	B	-	B+A	-
MEK	B+A	-	A	-
DCM	B	-	n/e	-
MTBE	B+A	-	n/e	-
Heptano	B	-	B	-
Tolueno	B	-	B	-
THF	B+A	B	A+B	B
THF/agua	B+A	B	B+A	B
agua	B	-	B	-
MeOAc	B	-	A	-

n/e: no se realizó el experimento
-: no analizable.
*: se produjo una degradación significativa.

10

La equilibración en MeCN/agua y EtOH/agua a 50 °C proporcionó la Forma C del Compuesto 1. La equilibración en EtOH, MEK y MeOAc a 50 °C proporcionó la Forma A. Todos los demás experimentos de equilibración proporcionaron la Forma B o la Forma B mezclada con la Forma A o la Forma C. Debido a la solubilidad relativamente baja, la mayoría de los experimentos de evaporación no proporcionaron un sólido analizable. La evaporación en THF y THF/agua proporcionó la Forma B. Los sólidos procedentes de la evaporación en MeOH proporcionaron unos patrones de DRXP amorfos, pero el espectro de ¹H RMN del sólido mostró una degradación significativa.

6.1.2.2 Recristalización con enfriamiento

20

Se llevaron a cabo experimentos de recristalización con enfriamiento tal como se ha descrito en la Sección 4.3. Los disolventes incluyeron MeOH/agua (1:1), THF/agua (1:1) y THF. Los resultados se resumen en la Tabla 4. Se confirmó que los sólidos obtenidos en THF/agua eran la Forma B. Se obtuvo una pequeña cantidad de sólido en MeOH/agua, pero mostró un patrón de DRXP difuso a partir del cual no se pudo identificar la forma sólida. No se observó precipitación en el experimento de recristalización en THF.

Tabla 4. Resultados de la recristalización con enfriamiento

Disolvente	Perfil de enfriamiento	Forma según DRXP
MeOH/agua (1:1)	De 70 a -15 °C	? (pocos picos)
THF/agua (1:1)	De 70 a -15 °C	B
THF	De 70 a -15 °C	-
- sin precipitación		

6.1.2.3 Recristalizaciones con antidisolventes

- 5 Se llevaron a cabo recristalizaciones con antidisolventes tal como se ha descrito en la Sección 4.3. Se utilizaron MeOH y DMSO como disolventes primarios. Se utilizaron MeCN, acetona, heptano, EtOAc, tolueno, agua e IPA como antidisolventes. Los resultados se resumen en la Tabla 5. Se observó precipitación tan solo en algunos sistemas de disolventes, que incluyeron MeOH/agua, DMSO/IPA, DMSO/tolueno y DMSO/agua, y se confirmó que todos los sólidos eran la Forma B.

Disolvente primario	Antidisolvente	Proporción de disolventes	Perfil de enfriamiento	Forma según DRXP
MeOH	MeCN	1:15	De 50 a 4 °C	-
MeOH	acetona	1:15	De 50 a 4 °C	-
MeOH	heptano	1:15	De 50 a 4 °C	-
MeOH	EtOAc	1:15	De 50 a 4 °C	-
MeOH	tolueno	1:15	De 50 a 4 °C	-
MeOH	agua	1:15	De 50 a 4 °C	B
DMSO	acetona	1:15	De TA a 4 °C	-
DMSO	MeCN	1:15	De TA a 4 °C	-
DMSO	IPA	1:15	De TA a 4 °C	B
DMSO	heptano	1:15	De TA a 4 °C	-
DMSO	tolueno	1:15	De TA a 4 °C	B
DMSO	agua	1:15	De TA a 4 °C	B

TA: temperatura ambiente

-: sin precipitación

10

6.1.2.4 Suspensiones densas y recristalizaciones

- 15 Se realizaron experimentos adicionales con los materiales generados para obtener una caracterización adicional, tal como se detalla en la Tabla 6.

Tabla 6. Experimentos con los materiales generados para su caracterización

Disolvente	Condiciones experimentales	Forma según DRXP
MeCN/agua (1:1)	Suspensión densa, con agitación a 50 °C durante 1 día	C
EtOH/agua (1:1)	Suspensión densa, con agitación a 50 °C durante 1 día	A
EtOH/agua (1:1)	Suspensión densa, con agitación a 50 °C durante 3 días	C
THF/agua (1:1)	Recristalización con enfriamiento desde ~70 °C hasta TA (concentración elevada)	B
THF/agua (1:1)	Recristalización con enfriamiento desde ~70 °C hasta TA (concentración baja)	B

6.1.2.5 Interconversión entre las formas sólidas

Se llevaron a cabo experimentos adicionales de conversión de las formas para determinar la interconversión entre las formas sólidas. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen de los experimentos de transferencia de formas

Forma(s) de partida	Disolvente/condición	Temperatura/condición	Forma(s) resultante(s)
A + B + C	suspensión densa acetona	en TA, 3 días	C
A + C	suspensión densa EtOH/agua (1:1)	en TA, 1 día	C
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa acetona	en 50 °C, 1 día	C
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa acetona	en TA, 1 día	A
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa heptano	en 50 °C, 3 días	A + B
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa heptano	en TA, 4 días	A + B
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA	en 50 °C, 2 días	A
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA	en TA, 2 días	A + C + B ?
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA/agua	en TA, 4 días	A
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA/agua (2:1)	en TA, 4 días	A
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA/agua (3:1)	en TA, 4 días	A
B + mezcla A/C desconocida	suspensión densa en IPA/agua (5:1)	en TA, 4 días	A
A	calentamiento	225 °C, ~10 min en un horno de KF	A
B	calentamiento	160 °C, 1 min	B
B	calentamiento	225 °C, ~10 min en un horno de KF	A
C	calentamiento	225 °C, ~10 min en un horno de KF	C

TA: temperatura ambiente

5

6.1.2.6 Caracterización de las formas polimórficas

Durante este estudio de cribado de polimorfos, se encontraron un total de 5 formas cristalinas del Compuesto 1. En la FIG. 1 se muestra una gráfica apilada de los patrones de DRXP de estas formas y las características físicas se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los datos de caracterización para los polimorfos del Compuesto 1

Forma	Descripción	Condiciones representativas	Pico de CDB (°C)	Pérdida según ATG (% p)	SDV u otros comentarios
A	anhidrato	forma intermedia suspensiones densas en	229 (inicio, $\Delta H_f = 118$ J/g)	0	~1,2 % p de captación de agua hasta un 90 % de HR; KF: < 0,1 % p
B	anhidrato	recristalizaciones antidisolvente con	219 (inicio), 224 (pico exo), (pico) 231	0,4 ~230 °C (170)	~1,4 % p de captación de agua hasta un 90 % de HR; KF: < 0,1 % p
C	anhidrato	EQ a 50 °C en MeCNagua, acetona o EtOHagua	232 (inicio, $\Delta H_f = 126$ J/g)	0	~0,6 % p de captación de agua hasta un 90 % de HR; KF: < 0,1 % p
D	solvato	recristalización en DMSO/MIBK; suspensión densa en DMSO/anisol	n/d	14,1	14,3 % de DMSO (por cromatografía de gases)
E	solvato	suspensión densa DMSO/MIBK, DMSO/anisol o DMSO/IPA	n/d	19,4 (hasta 120 °C), 24,9 (120 ~220 °C)	n/d

n/d: no disponible.

Forma A

- 5 El patrón de DRXP, ATG, CDB, SDV, ¹H RMN, perfil de estabilidad tras la compresión y MEB de la Forma A del Compuesto 1 se muestran en las FIGs. 2-8.

La FIG. 2 proporciona un patrón de DRXP de la Forma A del Compuesto 1. En la Tabla 9 a continuación se proporciona una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma A del Compuesto 1.

ES 2 959 267 T3

Tabla 9. Picos de difracción de rayos X para la Forma A del Compuesto 1.

N.º	Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
1	7,23	12,2187	17,6
2	11,52	7,6789	29,7
3	15,22	5,8209	7,5
4	15,62	5,6720	31,2
5	16,58	5,3466	40,3
6	17,19	5,1576	100,0
7	18,08	4,9056	22,3
8	19,00	4,6702	19,6
9	19,60	4,5302	22,1
10	21,05	4,2197	29,2
11	21,74	4,0884	8,3
12	22,01	4,0388	7,1
13	22,47	3,9576	6,0
14	23,22	3,8312	28,6
15	24,17	3,6825	5,6
16	24,77	3,5945	57,2
17	25,59	3,4813	14,6
18	25,94	3,4356	10,5
19	26,63	3,3470	17,4
20	27,73	3,2172	10,0
21	28,51	3,1307	7,1
22	29,88	2,9906	19,3
23	30,76	2,9065	7,1
24	31,59	2,8327	11,1
25	34,82	2,5766	4,8
26	36,05	2,4913	4,3

No se observó pérdida de peso según ATG para la Forma A, tal como se representa en la FIG. 3.

- 5 La gráfica de CDB para la Forma A mostró un evento de fusión con una temperatura de inicio de 229 °C y un calor de fusión de 118 J/g tal como se representa en la FIG. 4.

10 En la FIG. 5, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) para la Forma A. Cuando se aumentó la humedad relativa («HR») de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma A exhibió aproximadamente un 1,2 % p/p de captación de agua. La Forma A contenía menos de un 0,1 % de agua según se determinó en un titulador columbitimétrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se estableció a 225 °C.

15 No se observó degradación significativa ni disolvente residual para la Forma A mediante ¹H RMN tal como se representa en la FIG. 6.

El patrón de DRXP para la Forma A permaneció sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto tal como se muestra en la FIG. 7. La imagen de MEB de la Forma A se muestra en la FIG. 8.

Forma B

La Forma B se generó mediante varios experimentos de recristalización con antidisolventes, que incluyeron MeOH/agua, DMSO/IPA, DMSO/tolueno y DMSO/agua. La recristalización con enfriamiento en THF/agua 1: 1 también proporcionó la Forma B. El patrón de DRXP, MEB, ATG, CDB, SDV, ¹H RMN y el perfil de estabilidad tras la compresión de la Forma B del Compuesto 1 se muestran en las FIGS. 9-15.

5

La FIG. 9 proporciona un patrón de DRXP de la Forma B del Compuesto 1. En la Tabla 10 a continuación se proporciona una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma B del Compuesto 1.

Tabla 10. Picos de difracción de rayos X para la Forma B del Compuesto 1.

N.º	Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
1	7,01	12,6035	9,3
2	11,58	7,6444	8,3
3	11,80	7,5027	6,8
4	12,73	6,9551	18,4
5	15,38	5,7601	34,8
6	16,32	5,4330	31,4
7	16,72	5,3012	100,0
8	17,72	5,0046	26,6
9	18,13	4,8930	19,8
10	18,77	4,7271	7,5
11	20,41	4,3516	22,0
12	21,02	4,2258	15,9
13	21,21	4,1881	13,5
14	21,93	4,0529	3,4
15	23,68	3,7581	14,2
16	25,01	3,5601	10,4
17	25,63	3,4755	37,3
18	26,19	3,4030	9,8
19	26,73	3,3349	8,5
20	27,45	3,2499	20,9
21	27,71	3,2193	9,4
22	28,22	3,1623	11,8
23	29,48	3,0296	4,7
24	30,10	2,9692	15,0
25	31,08	2,8775	18,3
26	31,65	2,8272	6,2
27	34,29	2,6150	3,4

10

La imagen de MEB de la Forma B se muestra en la FIG. 10.

No se observó pérdida de peso según ATG por debajo de 170 °C para la Forma B. Se observó una pérdida de peso según ATG de un 0,4 % entre 170~230 °C tal como se representa en la FIG. 11.

15

La gráfica de CDB para la Forma B mostró un evento de fusión/recristalización a 219~224 °C y un evento de fusión principal con una temperatura máxima de 231 °C tal como se representa en la FIG. 12.

20

En la FIG. 13, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) para la Forma B. Cuando se aumentó la humedad relativa («HR») de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma B exhibió

aproximadamente un 1,4 % p/p de captación de agua. La Forma B contenía menos de un 0,1 % de agua según se determinó en un titulador columbimétrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se estableció a 225 °C.

- 5 No se observó degradación significativa ni disolvente residual para la Forma B mediante ^1H RMN tal como se representa en la FIG. 14.

El patrón de DRXP para la Forma B permaneció sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto tal como se muestra en la FIG. 15.

10

Forma C

15

16

17

18

19

20

La Forma C se generó creando una suspensión densa en sistemas de disolventes que contenían uno o más de los siguientes disolventes: acetonitrilo/agua, acetona o etanol/agua durante un periodo de tiempo prolongado. La Forma B (1X p) se agitó en acetona (30 X vol) a 70-75 °C con una presión de nitrógeno de 50-55-psi. El lote se agitó durante al menos 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente a lo largo de al menos 6 horas. Al final de este periodo, el lote se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con acetona (2,3X vol) y se secó al vacío. Los sólidos se molieron conjuntamente. Esto proporcionó un sólido de blanco a blanquecino, que concuerda con la Forma C con un rendimiento esperado de un 85 a un 90 % y una pureza según LC esperada que no fue inferior a un 98,5 % de área. El patrón de DRXP, MEB, ATG, CDB, SDV, ^1H RMN y el perfil de estabilidad tras la compresión de la Forma C del Compuesto 1 se muestran en las FIGs. 16-22.

La FIG. 16 proporciona un patrón de DRXP de la Forma C del Compuesto 1. En la Tabla 11 a continuación se proporciona una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma C del Compuesto 1.

25

ES 2 959 267 T3

Tabla 11. Picos de difracción de rayos X para la Forma C del Compuesto 1.

N.º	Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
1	7,36	12,0091	32,0
2	9,14	9,6750	8,3
3	11,51	7,6855	44,7
4	12,22	7,2420	4,9
5	15,17	5,8398	8,4
6	15,82	5,6011	31,8
7	16,68	5,3140	57,1
8	16,92	5,2392	86,8
9	17,72	5,0057	100,0
10	18,39	4,8242	21,9
11	19,18	4,6268	36,4
12	19,45	4,5649	27,1
13	21,11	4,2077	40,4
14	21,82	4,0724	12,4
15	22,28	3,9902	12,0
16	22,57	3,9398	17,6
17	23,36	3,8082	24,7
18	24,26	3,6695	7,1
19	24,71	3,6026	72,5
20	25,74	3,4615	16,9
21	26,03	3,4231	9,7
22	26,51	3,3627	17,7
23	27,88	3,1998	18,0
24	28,70	3,1104	6,9
25	29,91	2,9871	30,5
26	30,43	2,9375	10,7
27	30,83	2,9006	5,8
28	32,01	2,7960	16,6
29	37,94	2,3718	5,5

La imagen de MEB de la Forma C se muestra en la **FIG. 17**.

- 5 No se observó pérdida de peso según ATG para la Forma C.

La gráfica de CDB para la Forma C mostró un evento de fusión con una temperatura de inicio de 232 °C y un calor de fusión de 126 J/g tal como se representa en la **FIG. 18**.

- 10 En la **FIG. 20**, se muestra una gráfica de isotermas de sorción dinámica de vapor (SDV) para la Forma C. Cuando se aumentó la humedad relativa («HR») de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de HR, la Forma C exhibió aproximadamente un 0,6 % p/p de captación de agua. La Forma C contenía menos de un 0,1 % de agua según se determinó en un titulador columbitimétrico de Karl Fischer (KF) dotado de un procesador de muestras con horno que se estableció a 225 °C.

- 15 No se observó degradación significativa ni disolvente residual para la Forma C mediante ¹H RMN tal como se representa en la **FIG. 21**.

El patrón de DRXP para la Forma C permaneció sustancialmente sin cambios con picos de difracción más anchos, tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante aproximadamente 1 minuto tal como se muestra en la **FIG. 22**.

Forma D

5

La Forma D del Compuesto 1 es un solvato de DMSO.

La Forma D se obtuvo 1) añadiendo aproximadamente 1,0 g de la Forma B a un cristalizador de 100 mL, 2) calentando la Forma B hasta aproximadamente 70 °C, 3) añadiendo aproximadamente 10 mL de DMSO/cetona isobutil metílica (MIBK) (1:2, v/v), 4) añadiendo aproximadamente 3,8 mL de MIBK a la solución a lo largo de aproximadamente 20 min, 5) añadiendo aproximadamente 100 mg de la Forma C a la solución y agitando a aproximadamente 400 rpm durante un día, 6) enfriando el lote hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 h, 0,17 °C/min, 7) agitando a aproximadamente 20 °C durante la noche, 8) filtrando y lavando la masa húmeda retenida sobre el filtro con aproximadamente 2 mL de MIBK y secando al vacío a aproximadamente 45 °C.

15

El patrón de DRXP y el ATG de la Forma D del Compuesto 1 se muestran en las **FIGs. 23-24**, respectivamente.

La **FIG. 23** proporciona un patrón de DRXP de la Forma D del Compuesto 1. En la Tabla 12 a continuación se proporciona una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma D del Compuesto 1.

Tabla 12. Picos de difracción de rayos X para la Forma D del Compuesto 1.

N.º	Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
1	4,77	18,5435	3,0
2	9,57	9,2399	7,0
3	10,55	8,3876	3,1
4	11,95	7,4070	3,7
5	12,50	7,0808	3,5
6	14,06	6,2990	100,0
7	14,30	6,1927	92,9
8	16,13	5,4943	3,8
9	17,02	5,2097	8,4
10	17,50	5,0676	19,8
11	17,78	4,9881	8,0
12	18,09	4,9049	7,7
13	18,27	4,8561	9,0
14	18,75	4,7326	58,5
15	19,09	4,6482	63,5
16	21,04	4,2228	7,3
17	22,77	3,9053	10,9
18	23,58	3,7738	53,6
19	24,02	3,7045	24,6
20	24,90	3,5756	8,4
21	25,22	3,5310	10,0
22	26,37	3,3796	9,4
23	26,63	3,3470	7,9
24	28,21	3,1640	5,8
25	29,82	2,9958	3,0
26	30,16	2,9629	5,0
27	30,45	2,9361	6,7
28	32,48	2,7566	3,3
29	33,03	2,7120	8,1
30	33,69	2,6604	3,4
31	35,32	2,5413	3,0
32	37,96	2,3702	3,2
33	38,70	2,3269	3,0

Se observó una pérdida de peso según ATG de aproximadamente un 14,1 % hasta 140 °C para la Forma D, tal como se representa en la FIG. 24.

5

Forma E

La Forma E del Compuesto 1 es un solvato de DMSO.

- 10 La Forma E se obtuvo 1) añadiendo 200 mg de la Forma C a un vial de vidrio de 3 mL, 2) añadiendo 0,5 mL de una solución de DMSO/MIBK (1:2, v/v) o DMSO/IPA (2:1, v/v), 3) opcionalmente añadiendo un núcleo de cristalización de la

ES 2 959 267 T3

Forma E, 4) agitando a temperatura ambiente durante un día, 5) filtrando y lavando la masa húmeda retenida sobre el filtro con 2 mL de MIBK o isopropanol, respectivamente.

El patrón de DRXP y el ATG de la Forma E del Compuesto 1 se muestran en las FIGS. 25-26, respectivamente.

5

La FIG. 25 proporciona un patrón de DRXP de la Forma E del Compuesto 1. En la Tabla 13 a continuación se proporciona una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma E del Compuesto 1.

Tabla 13. Picos de difracción de rayos X para la Forma E del Compuesto 1.

N.º	Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. rel. [%]
1	4,20	21,0329	9,6
2	10,48	8,4394	32,0
3	12,54	7,0591	28,4
4	14,52	6,1023	9,9
5	15,51	5,7131	17,7
6	16,08	5,5121	100,0
7	16,97	5,2256	94,5
8	17,77	4,9908	17,1
9	18,48	4,8001	20,5
10	19,54	4,5422	14,7
11	21,15	4,2007	62,8
12	21,72	4,0924	20,8
13	22,64	3,9270	57,4
14	22,91	3,8826	59,9
15	23,43	3,7977	23,6
16	23,83	3,7348	23,2
17	24,13	3,6881	29,5
18	25,14	3,5421	35,2
19	26,72	3,3362	49,5
20	27,68	3,2232	14,6
21	27,93	3,1949	15,3
22	28,86	3,0942	15,6
23	29,08	3,0703	18,3
24	30,12	2,9671	7,1
25	30,92	2,8923	12,8
26	32,35	2,7672	5,0
27	33,21	2,6979	6,9

10

Se observó una pérdida de peso según ATG de aproximadamente un 19,4 % hasta 120 °C para la Forma E con una pérdida de peso adicional de un 24,9 % entre 120 y 220 °C tal como se representa en la FIG. 26.

15

Forma amorfía

Se obtuvo una Forma amorfía del Compuesto 1 1) añadiendo el Compuesto 1 en THF y agua para formar una suspensión; 2) calentando la suspensión hasta 35-45 °C para obtener una solución transparente; 3) congelando la solución en un baño frío hasta -78 °C; 4) aplicando un vacío elevado para eliminar el disolvente, con el fin de obtener una forma amorfía del Compuesto 1.

20

El termograma de CDB, el patrón de DRXP y el espectro de ^1H RMN para la Forma amorfa del Compuesto 1 se muestran en las FIGs. 27-29, respectivamente.

6.1.3 Ensayo de proliferación celular con KG-1

5

A continuación, se presenta un ejemplo de un ensayo que se puede utilizar para determinar la actividad antiproliferativa de las formas sólidas del Compuesto 1 en la línea celular KG-1 (Colección Americana de Cultivos Tipo [ATCC, por sus siglas en inglés]: número de catálogo ATCC® CCL-246™) a las 72 horas después del tratamiento. La densidad de siembra de KG-1 se puede optimizar para garantizar la linealidad del ensayo en placas de 384 pocillos.

10

15

20

25

30

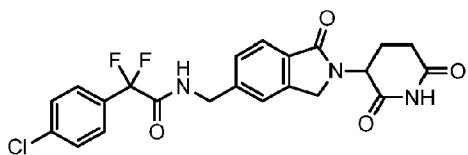
Se añaden concentraciones cada vez mayores de las formas sólidas del Compuesto 1 (de 0,5 nM a 10 μM) mediante una dilución en serie de 10 puntos (dilución con un factor de 3) por duplicado con un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa vacía de 384 pocillos. La concentración de sulfóxido de dimetilo (DMSO) se mantiene constante para obtener una concentración de ensayo final de un 0,1 % de DMSO. Antes del ensayo, las células KG-1 se cultivan en medio RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) con FBS al 10 % (suero bovino fetal: HyClone) y se expanden en matraces de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. A continuación, las células se diluyen hasta 5000 células por pocillo en un volumen de 50 μL y se añaden directamente a las placas de 384 pocillos a las que se ha añadido el compuesto. Se permite que las células crezcan durante 72 horas en 5 % de CO_2 a 37 °C. En el momento en que comienza la exposición de las células al compuesto (t_0), se evalúa el número de células viables iniciales mediante el ensayo luminiscente de viabilidad celular Cell Titer-Glo® con una relación de 1 vol: 2 vol de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega Corporation, Madison, WI) cuantificando el nivel de luminiscencia generada por parte del adenosín-5'-trifosfato (ATP) presente en las células viables. Después de 72 horas, se evalúa la viabilidad celular de las células tratadas mediante Cell Titer-Glo® y se lee la luminiscencia.

Aunque la divulgación se ha descrito con referencia a las realizaciones particulares, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varios cambios y modificaciones sin alejarse de la naturaleza de la divulgación tal como se define en las reivindicaciones. Se pretende que tales modificaciones también se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no supone ninguna admisión de que tal referencia se encuentre disponible como técnica previa a esta divulgación. El alcance completo de la divulgación se comprende mejor haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 15,6, 16,6, 17,2 o 24,8 grados 20.
- 5 2. La forma sólida de la reivindicación 1, que comprende picos a aproximadamente 11,5, 15,6, 16,6, 17,2, 18,1, 19,0, 19,6, 21,1, 23,2 o 24,8 grados 20.
- 10 3. Una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma B que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,7, 25,6, 15,4 o 16,3 grados 20.
- 15 4. La forma sólida de la reivindicación 3, que comprende picos a aproximadamente 15,4, 16,3, 16,7, 17,7, 20,4, 25,6 o 27,5 grados 20.
- 20 5. Una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma C que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,7, 16,9, 17,7 o 24,7 grados 20.
- 25 6. La forma sólida de la reivindicación 5, que comprende picos a aproximadamente 7,4, 11,5, 15,8, 16,7, 16,9, 17,7, 18,4, 19,2, 19,5, 21,1, 23,4, 24,7 o 29,9 grados 20.
7. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene una gráfica de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 229 °C para la Forma A, que comprende un evento de fusión/recristalización a aproximadamente 219-224 °C para la Forma B o que comprende un evento de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 232 °C para la Forma C.
- 30 8. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que exhibe un incremento de masa para la Forma A inferior a aproximadamente un 1,2 % cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa, que exhibe un incremento de masa para la Forma B inferior a aproximadamente un 1,4 % cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa, o que exhibe un incremento de masa para la Forma C inferior a aproximadamente un 0,6 % cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 90 % de humedad relativa.
- 35 9. La forma sólida de la reivindicación 3 u 8, la cual es anhidra.
10. Una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma D que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8 o 19,1 grados 20.
- 40 11. La forma sólida de la reivindicación 10, que comprende picos a aproximadamente 14,1, 14,3, 18,8, 19,1, 23,6 o 24,0 grados 20.
- 45 12. Una forma sólida de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta, la cual es la Forma E que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 16,1, 17,0, 21,2 o 22,9 grados 20.
- 50 13. La forma sólida de la reivindicación 12, que comprende picos a aproximadamente 10,5, 12,5, 16,1, 17,0, 18,5, 21,2, 21,7, 22,6, 22,9, 23,4, 23,8, 24,1, 25,1 o 26,7 grados 20.
- 55 14. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 10 o 12, que tiene una gráfica de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa inferior a aproximadamente un 0,4 % entre aproximadamente 170 °C y aproximadamente 230 °C para la Forma B, que comprende una pérdida de masa de aproximadamente un 14,1% hasta aproximadamente 140 °C para la Forma D, o que comprende una pérdida de masa de aproximadamente un 19,4% hasta aproximadamente 120 °C para la Forma E.
- 60 15. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 8, 10 o 12, que contiene menos de un 2 % en peso de uno o más compuestos químicos diferentes.
16. La forma sólida de la reivindicación 10 o 12, la cual es un solvato de DMSO.
- 65 17. Una forma amorfa de 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisooindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida o un tautómero de esta:



que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 28.

- 5 18. Una mezcla que comprende dos o más formas sólidas de las reivindicaciones 1 a 17.
- 10 19. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la forma amorfa de la reivindicación 17 y un portador, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable, opcionalmente en donde la composición se formula para la administración parenteral o intravenosa, u opcionalmente en donde la composición se formula como una sola forma farmacéutica unitaria.
- 15 20. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la forma amorfa de la reivindicación 17 para su uso en un método de tratamiento del cáncer.
- 20 21. La forma sólida para su uso de la reivindicación 20 o la forma amorfa para su uso de la reivindicación 20, en donde el cáncer es leucemia, en donde opcionalmente la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda.
- 25 22. La forma sólida para su uso de la reivindicación 21 o la forma amorfa para su uso de la reivindicación 21, en donde la leucemia es una leucemia mieloide aguda o en donde la leucemia es recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.
- 30 23. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la forma amorfa de la reivindicación 17 para su uso en un método de tratamiento de un síndrome mielodisplásico.
24. La forma sólida para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 o la forma amorfa para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo secundario diferente o una terapia de cuidado paliativo, en donde opcionalmente el agente activo secundario diferente es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno canceroso, factor de crecimiento hematopoyético, citocina, agente anticanceroso, antibiótico, inhibidor de cox-2, agente immunomodulador, agente immunosupresor, corticosteroide o un agente mutado farmacológicamente activo o derivado de este.

Recuento

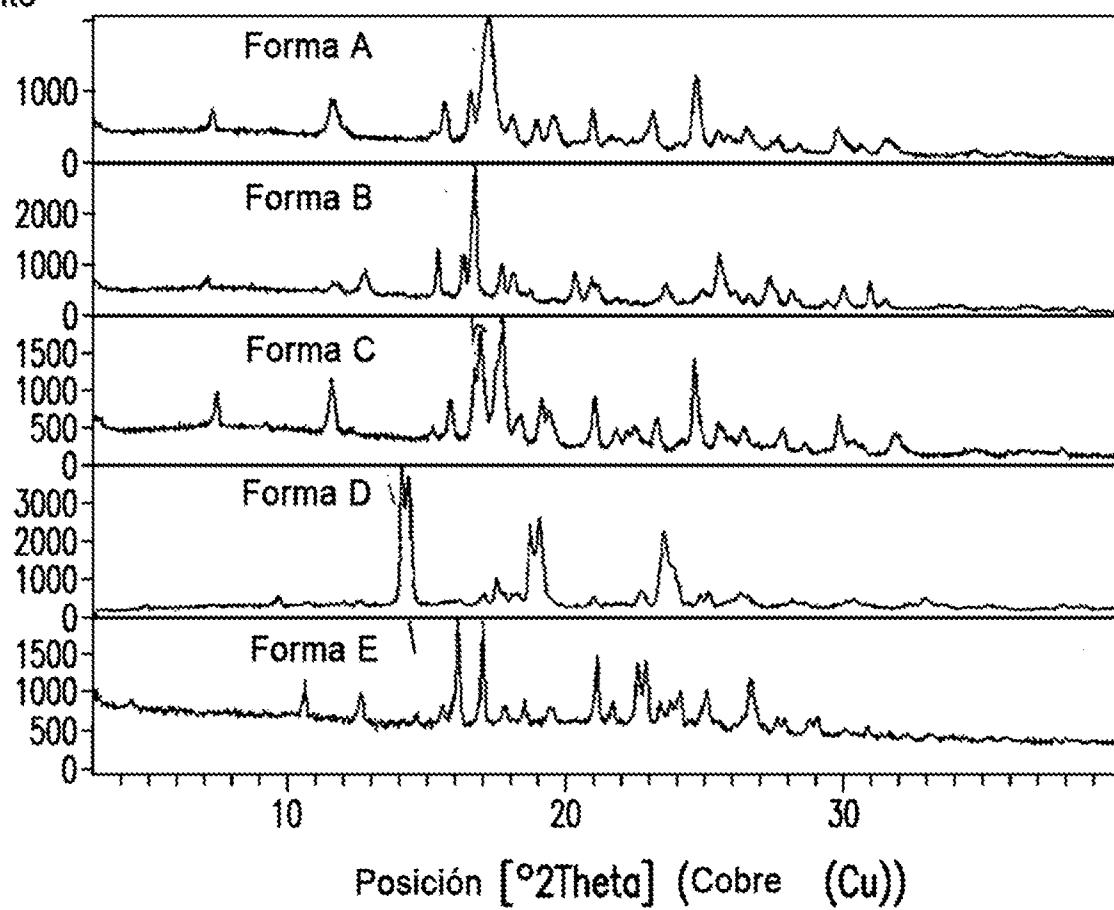


FIG. 1

Recuento

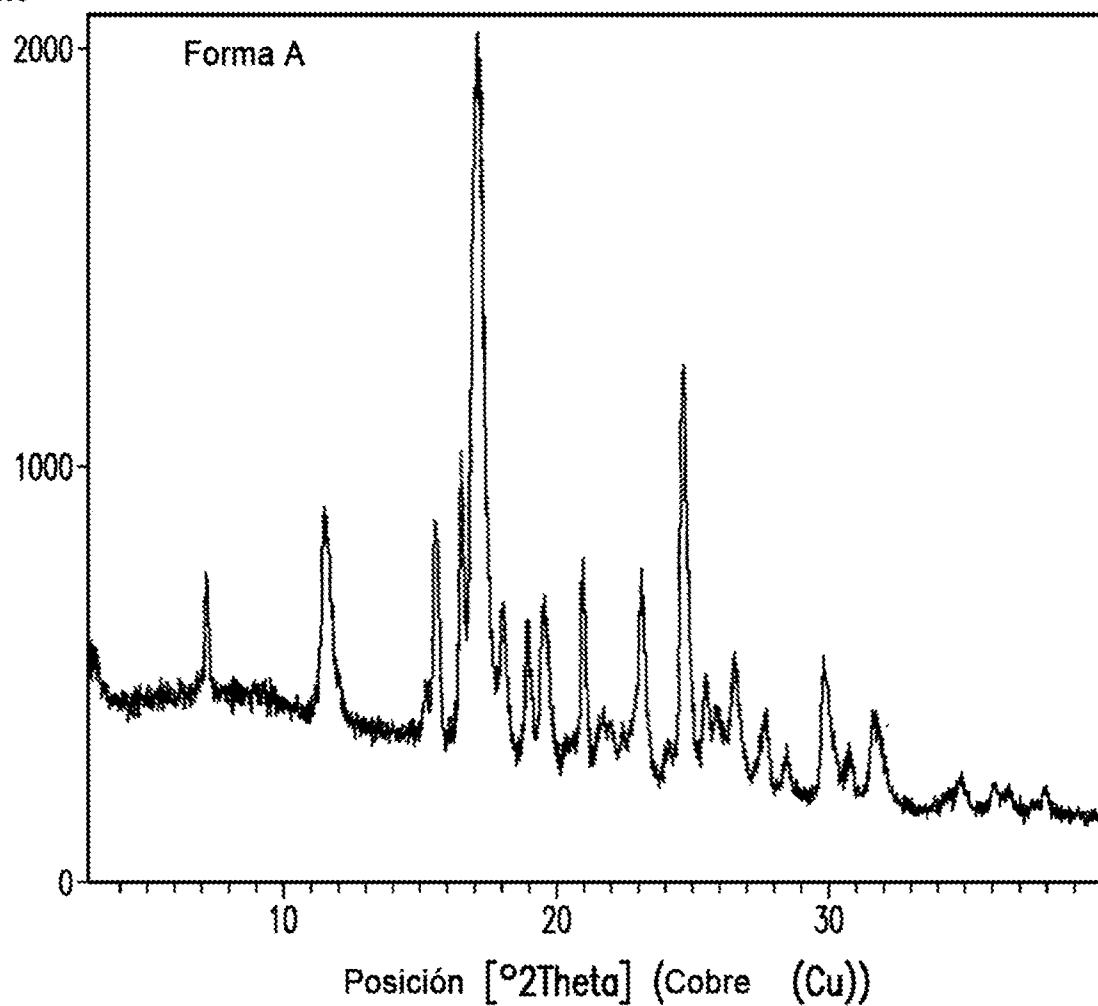
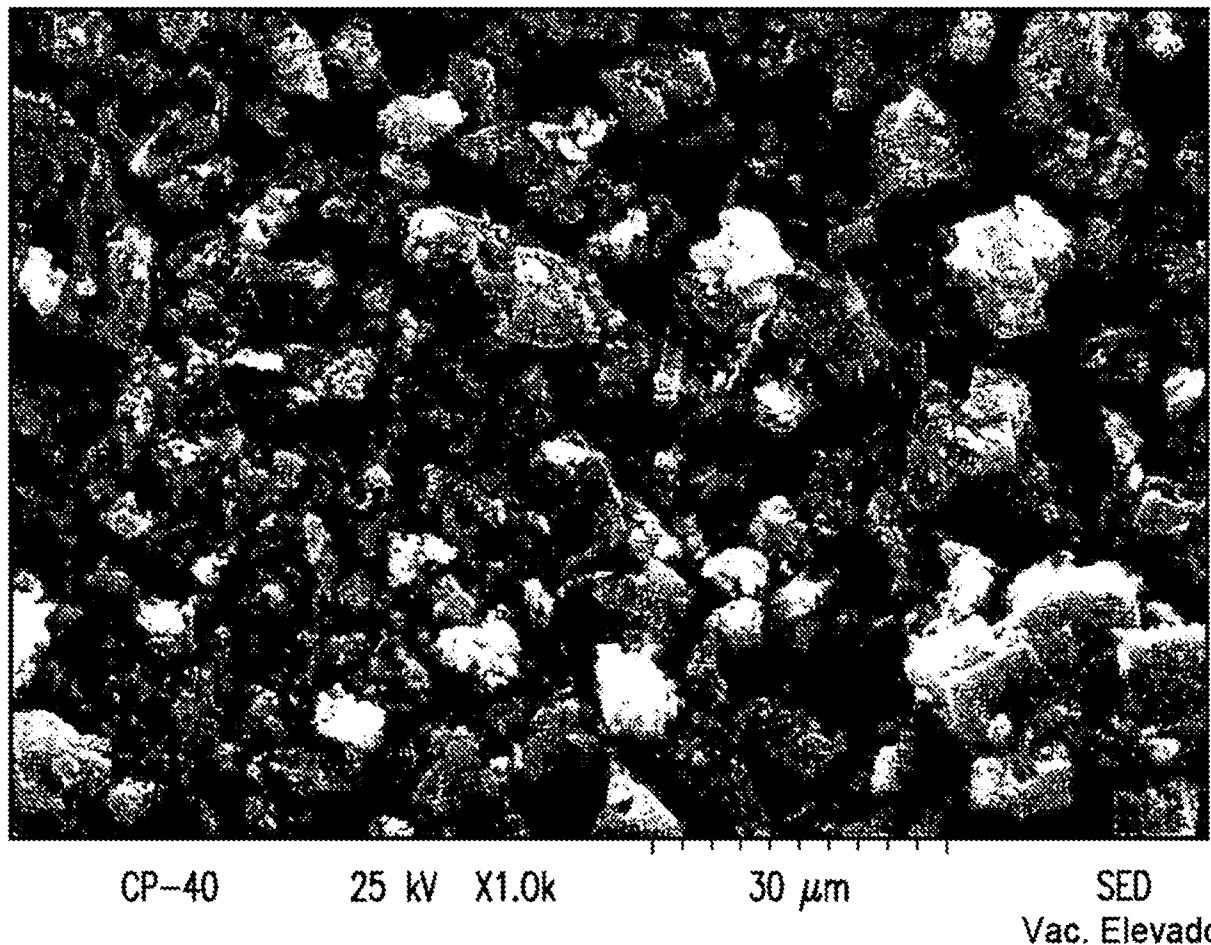


FIG. 2



CP-40

25 KV X1.0k

30 μ m

SED
Vac. Elevado

FIG. 3

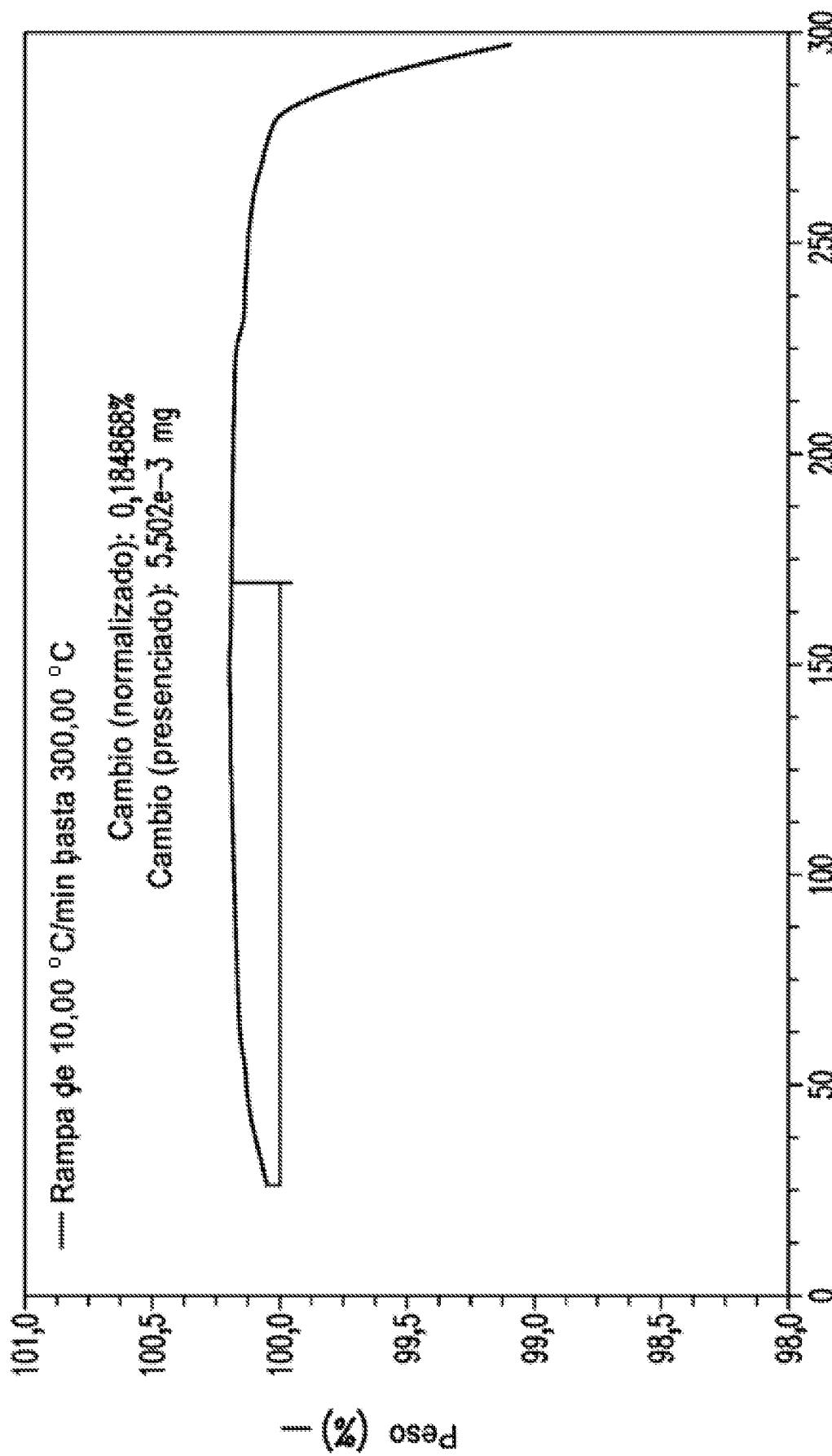


FIG. 4

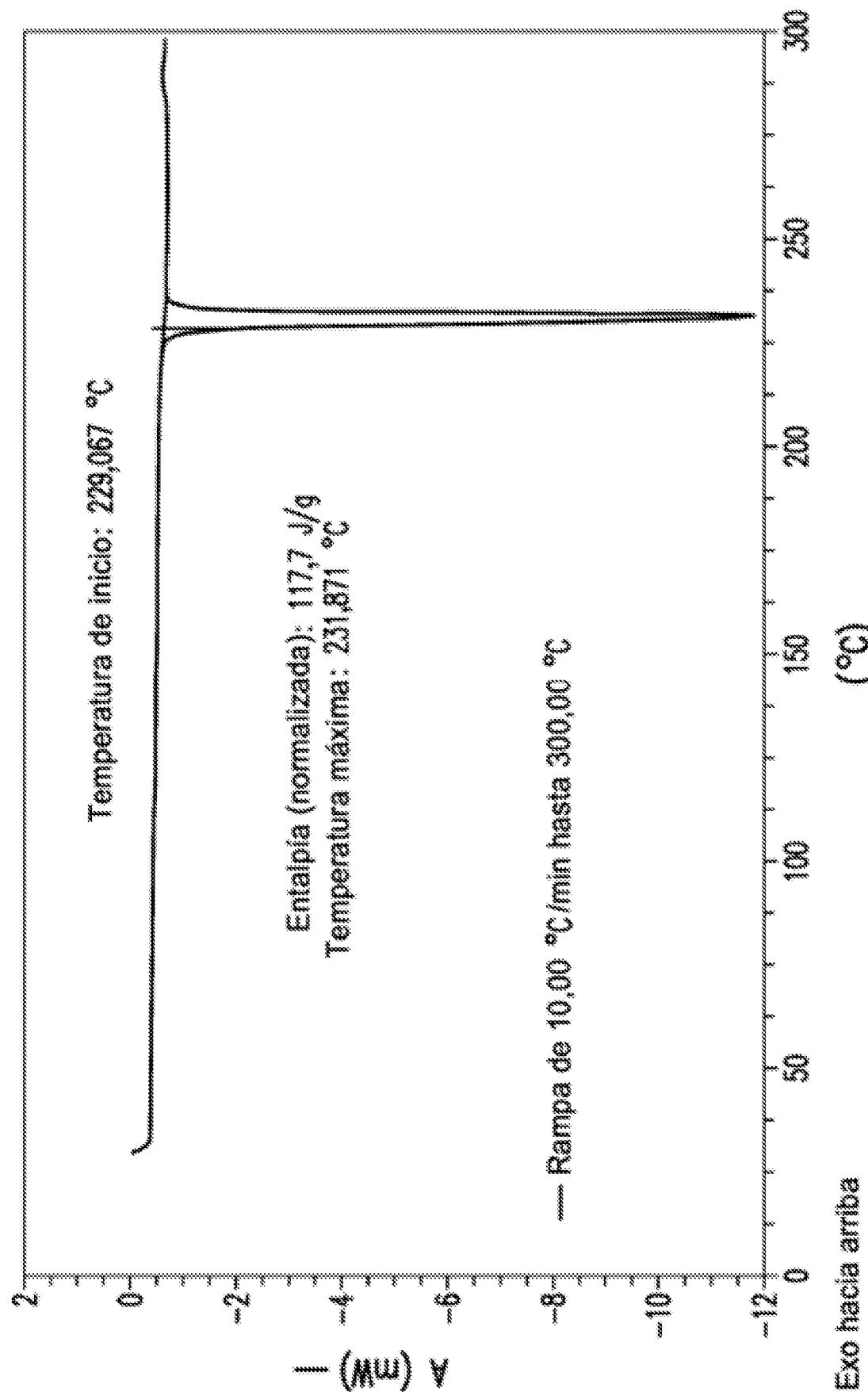
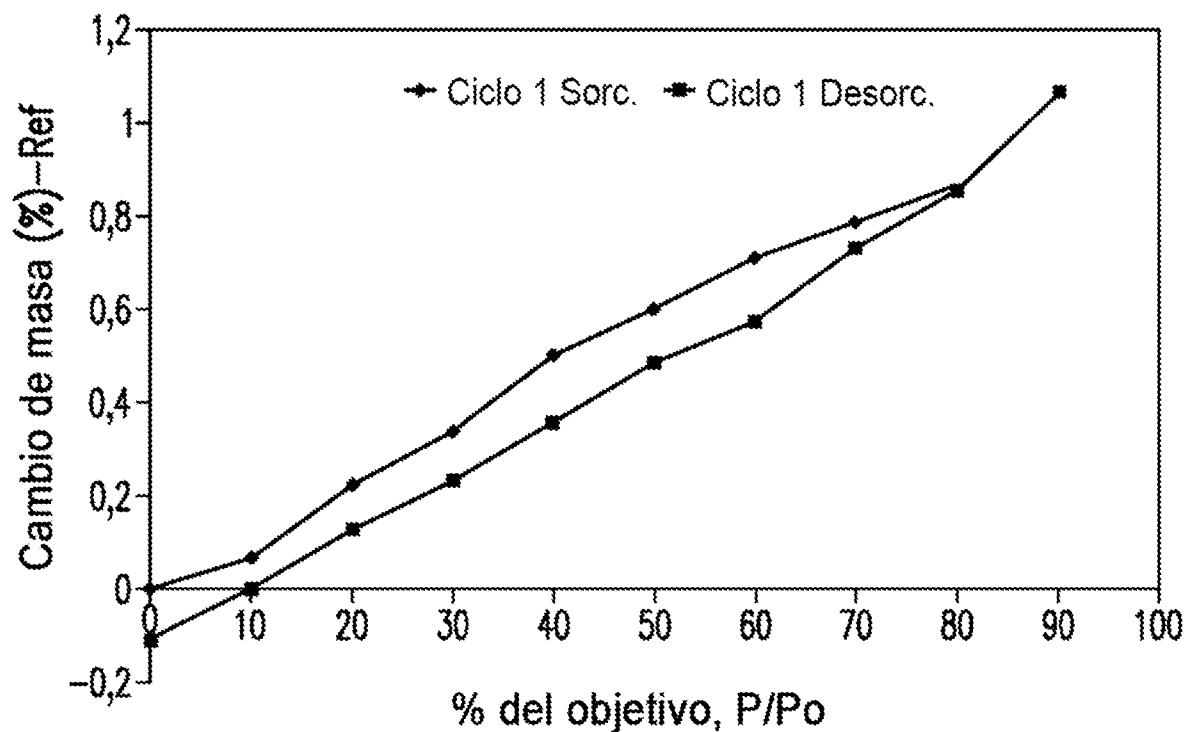


FIG. 5

Exo hacia arriba

Gráfica de isotermas de SDV

Temp: 24,6°C
MRef: 2,7727

	% del objetivo, P/Po	Cambio de masa (%)-ref		
		Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,0	-0,004	-0,111	
	10,0	0,063	-0,002	-0,066
	20,0	0,221	0,126	-0,094
	30,0	0,339	0,231	-0,108
	40,0	0,509	0,360	-0,149
	50,0	0,614	0,496	-0,118
	60,0	0,726	0,586	-0,139
	70,0	0,808	0,751	-0,057
	80,0	0,887	0,880	-0,007
	90,0	1,099	1,099	

FIG. 6

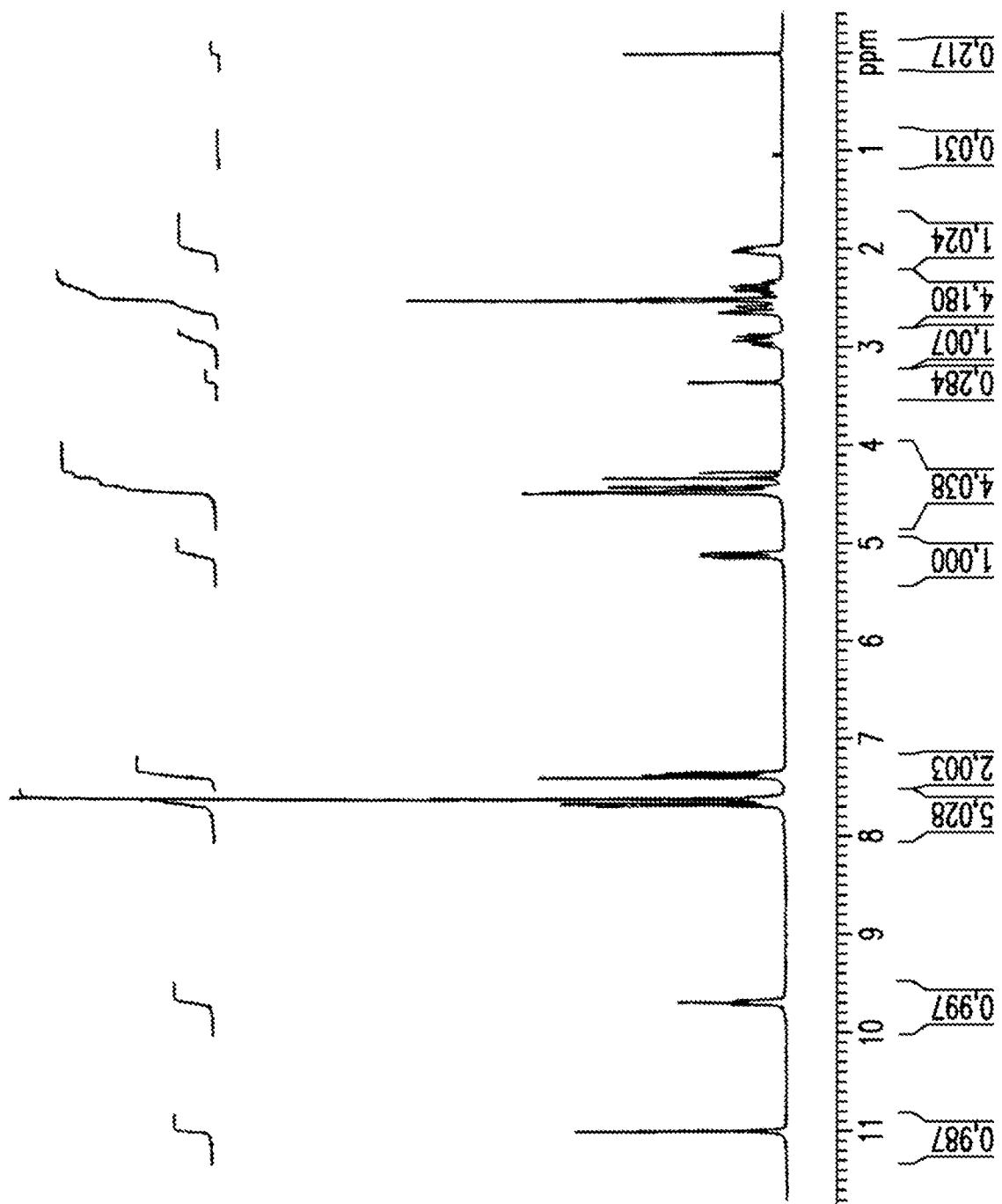


FIG. 7

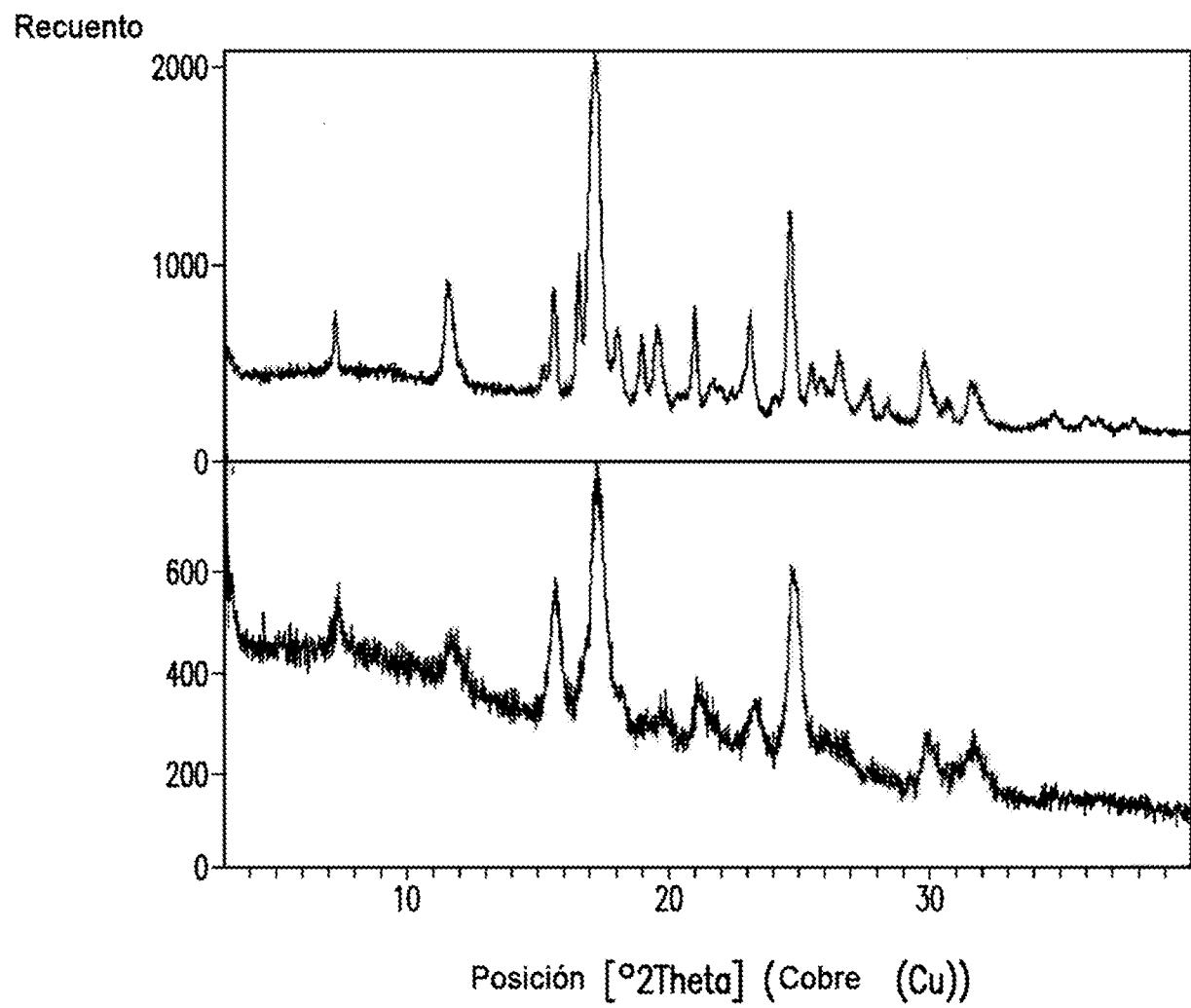


FIG. 8

Recuento

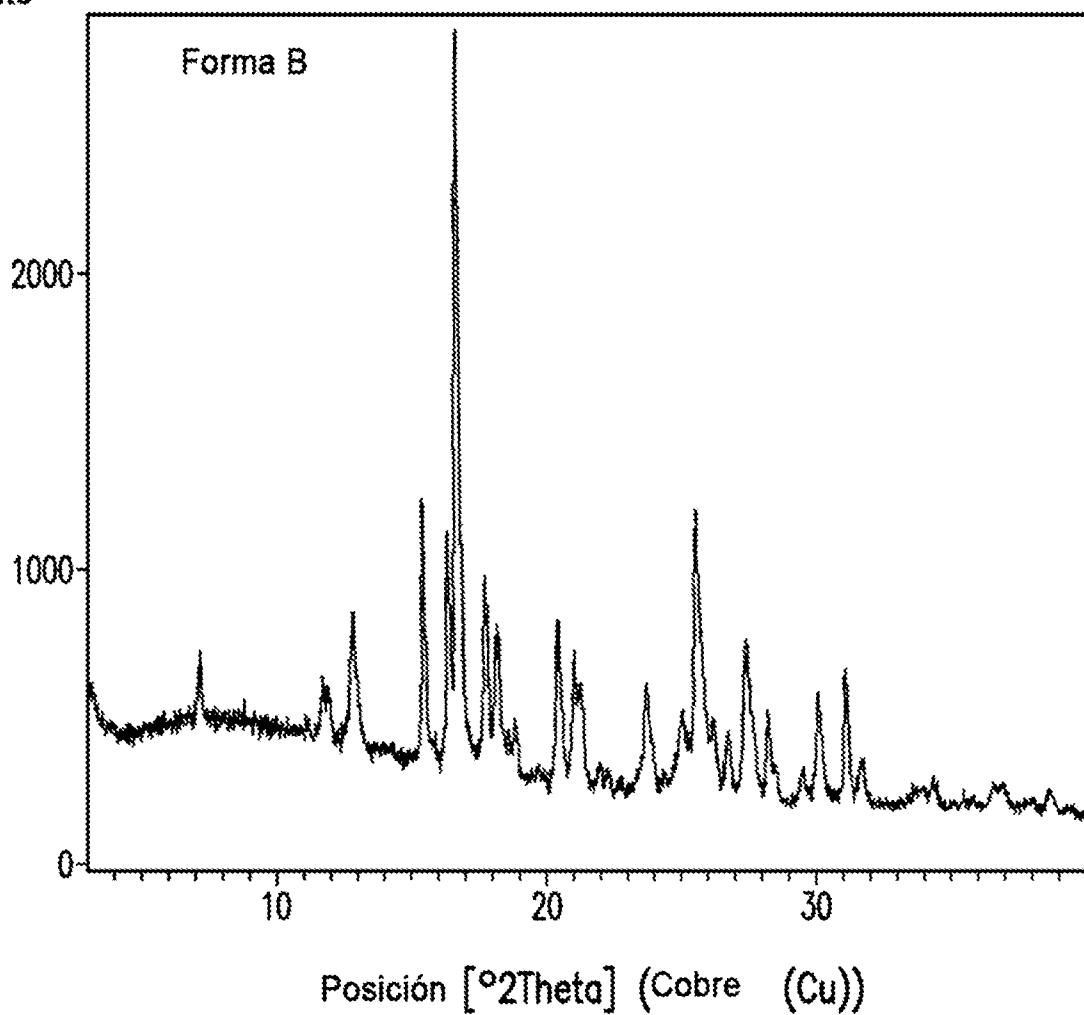


FIG. 9

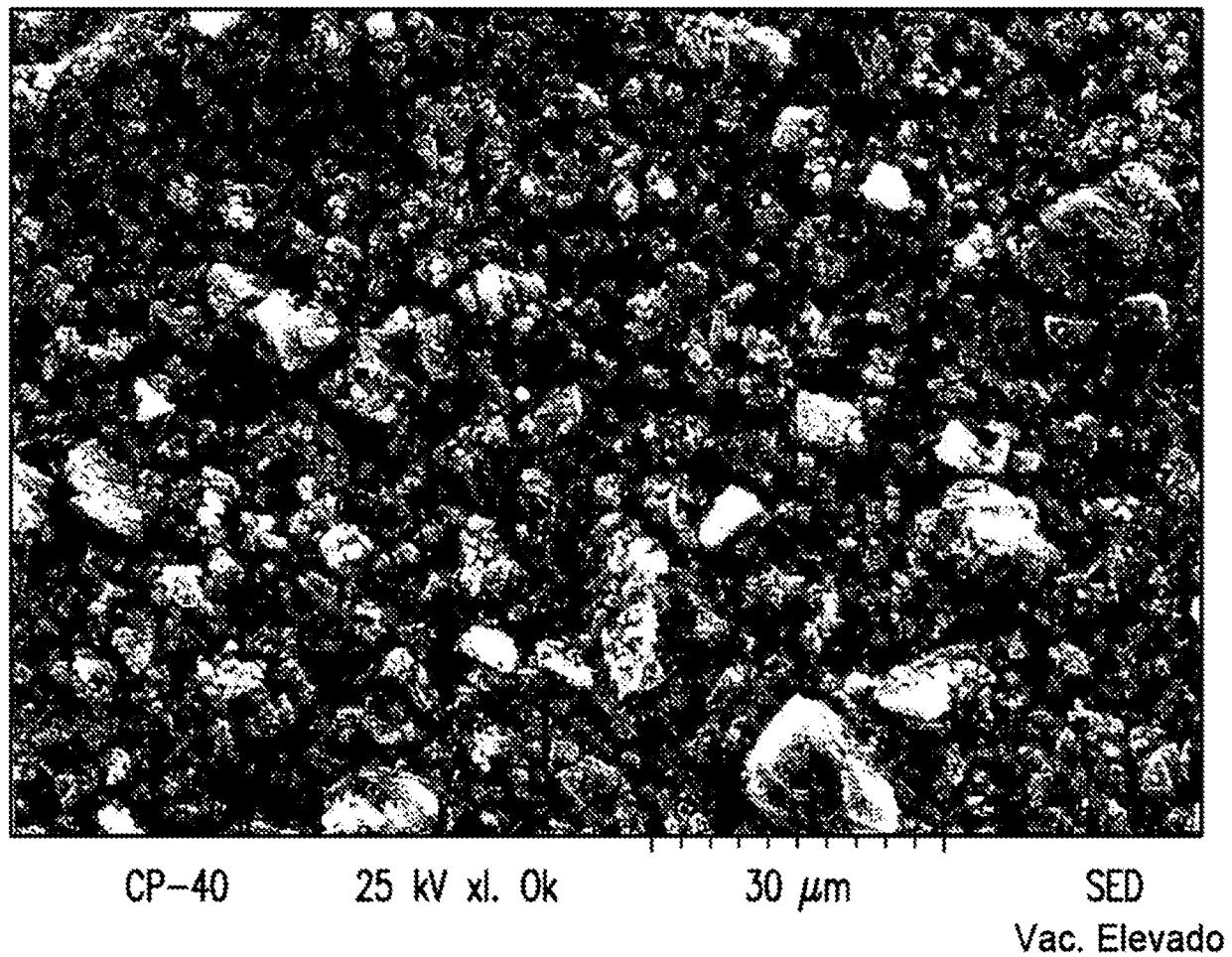


FIG. 10

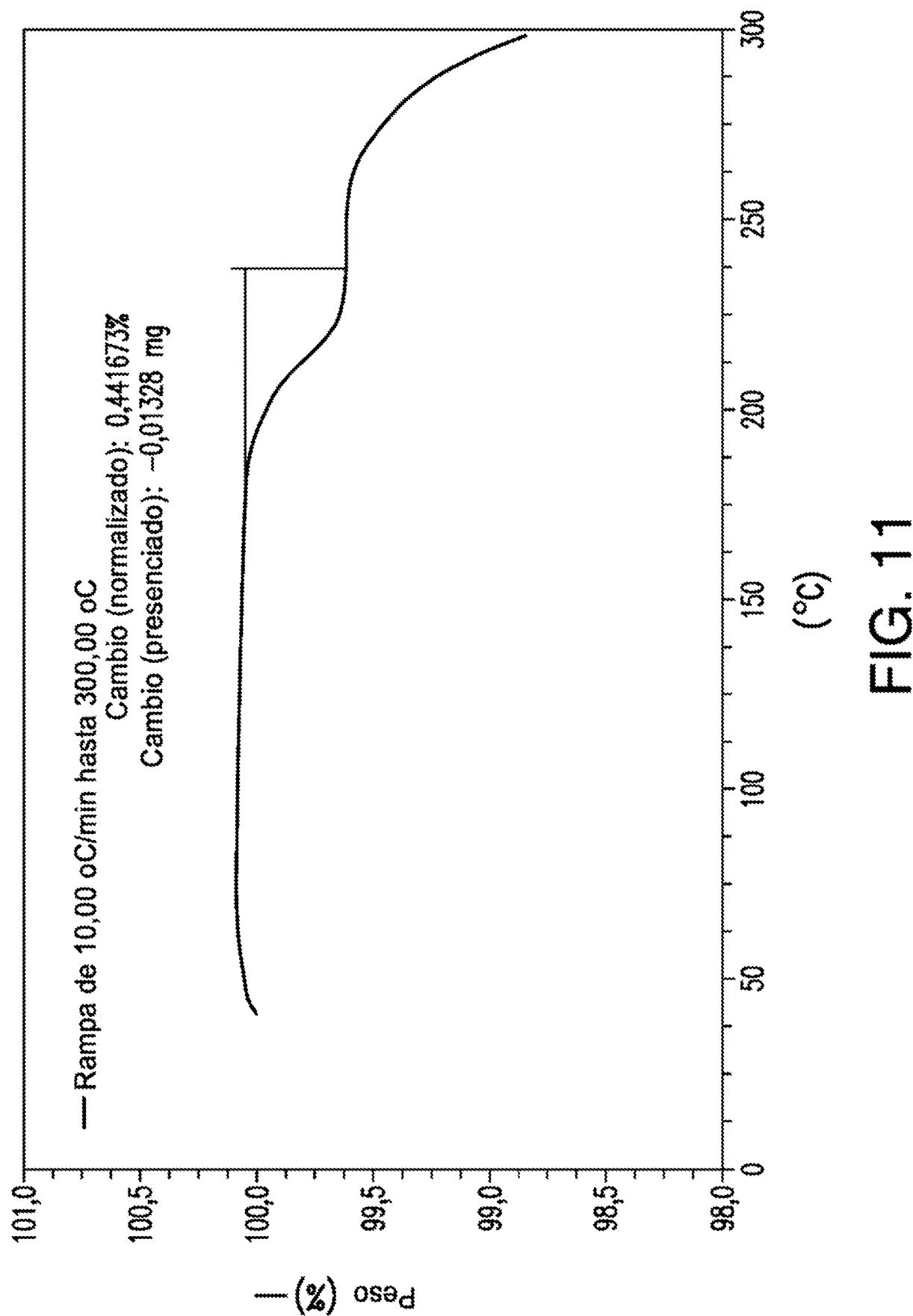


FIG. 11

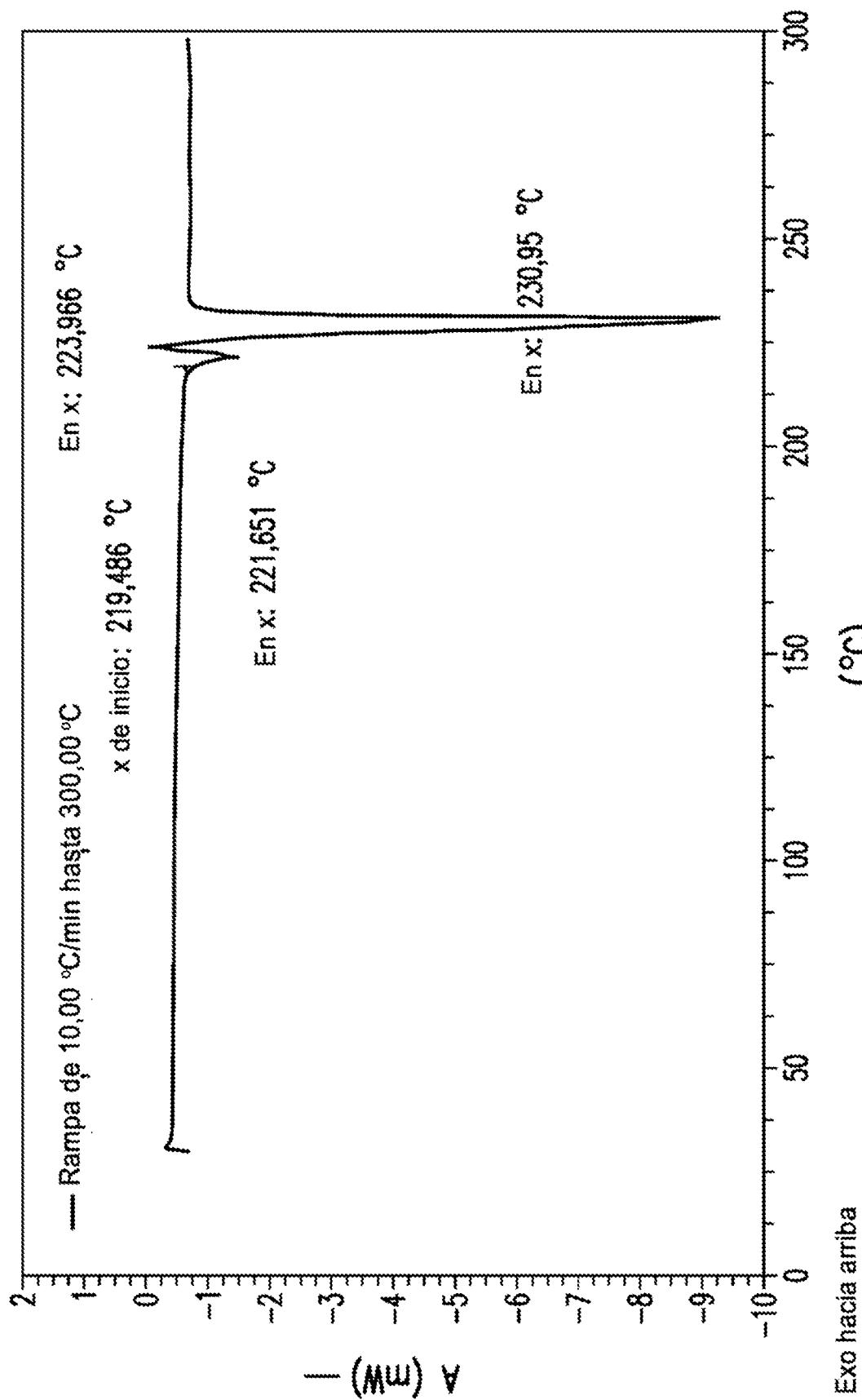
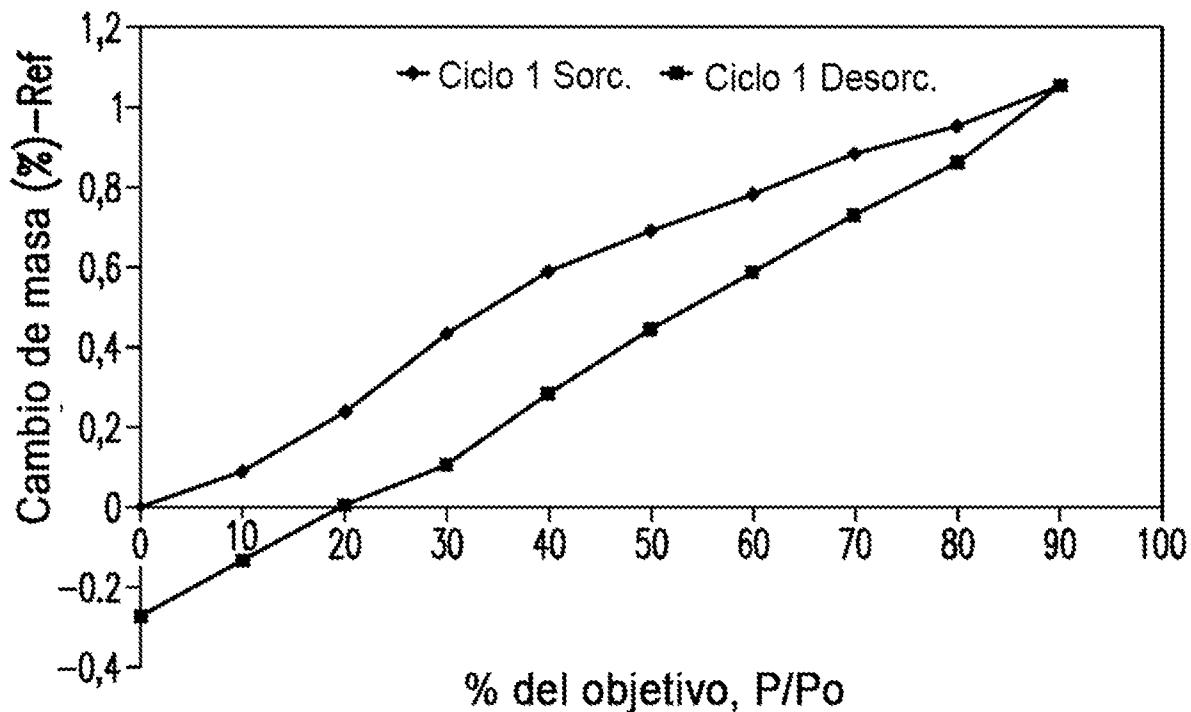


FIG. 12

Gráfica de isotermas de SDV

Temp: 25,0 °C
MRef: 2,5895

% del objetivo, P/Po	Cambio de masa (%) - ref		
	Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,000	-0,270	
	0,093	-0,120	-0,213
	0,241	0,009	-0,232
	0,439	0,112	-0,327
	0,595	0,292	-0,303
	0,700	0,456	-0,244
	0,798	0,599	-0,198
	0,903	0,748	-0,154
	0,977	0,886	-0,091
	1,085	1,085	

FIG. 13

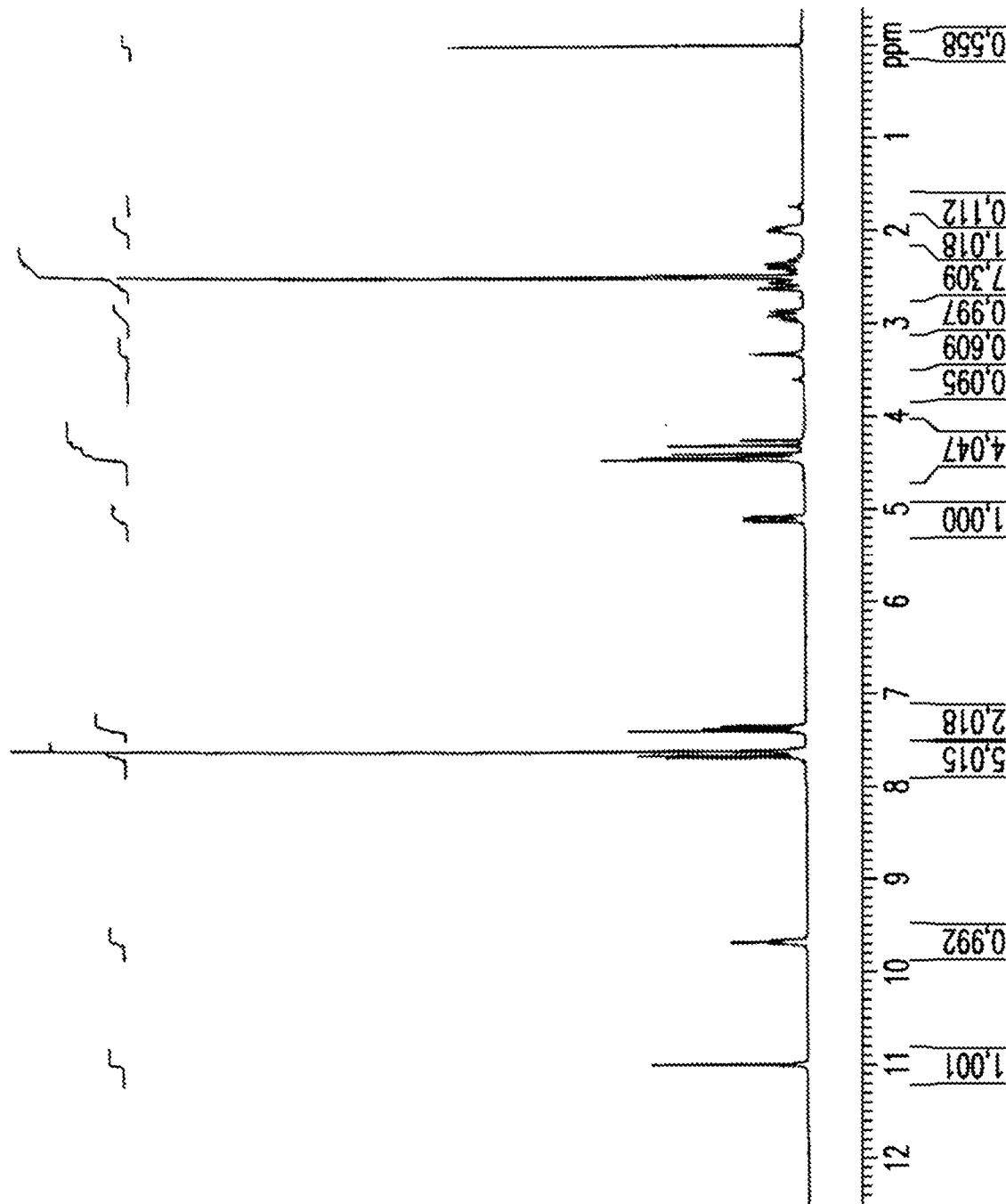


FIG. 14

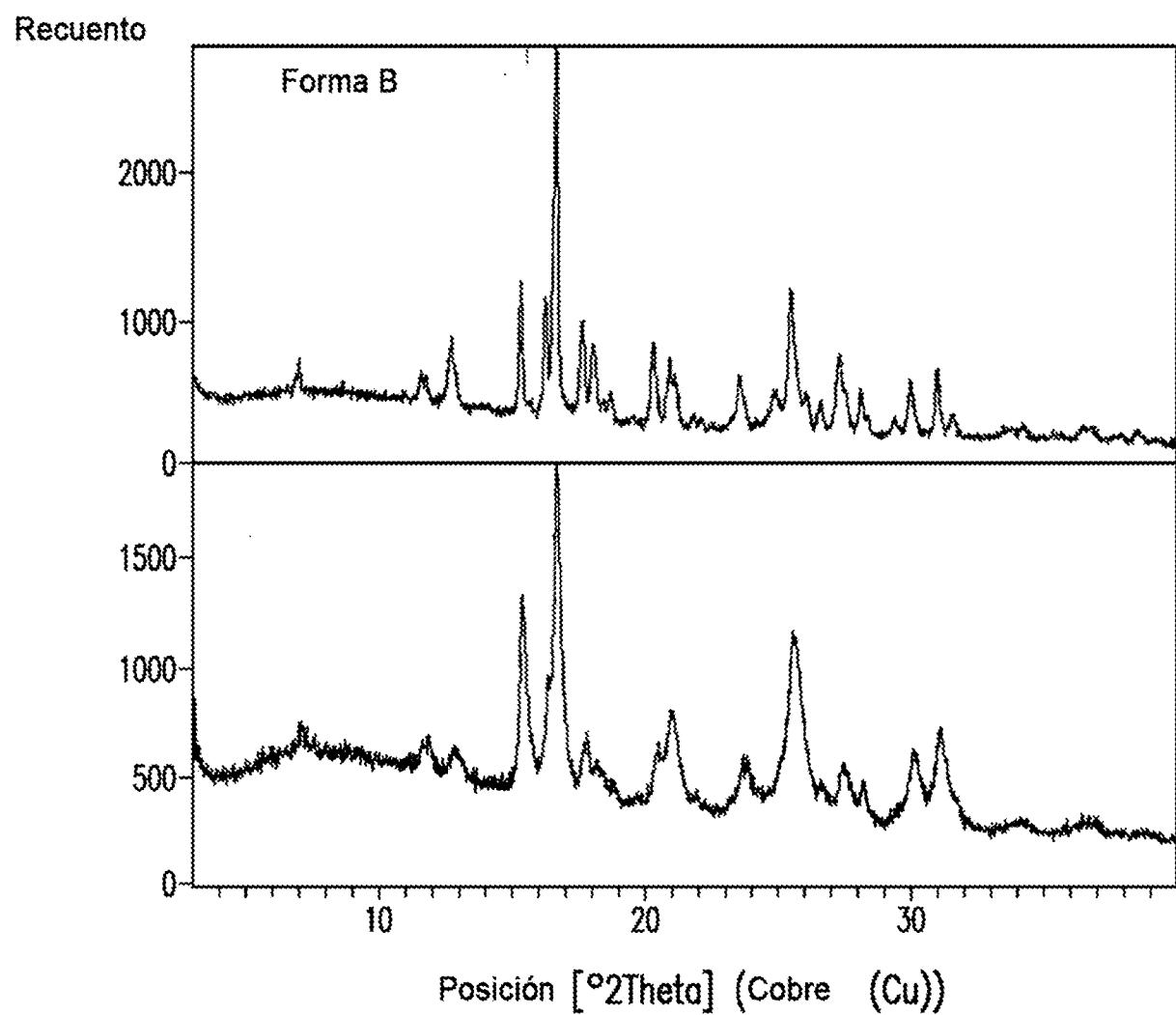


FIG. 15

Recuento

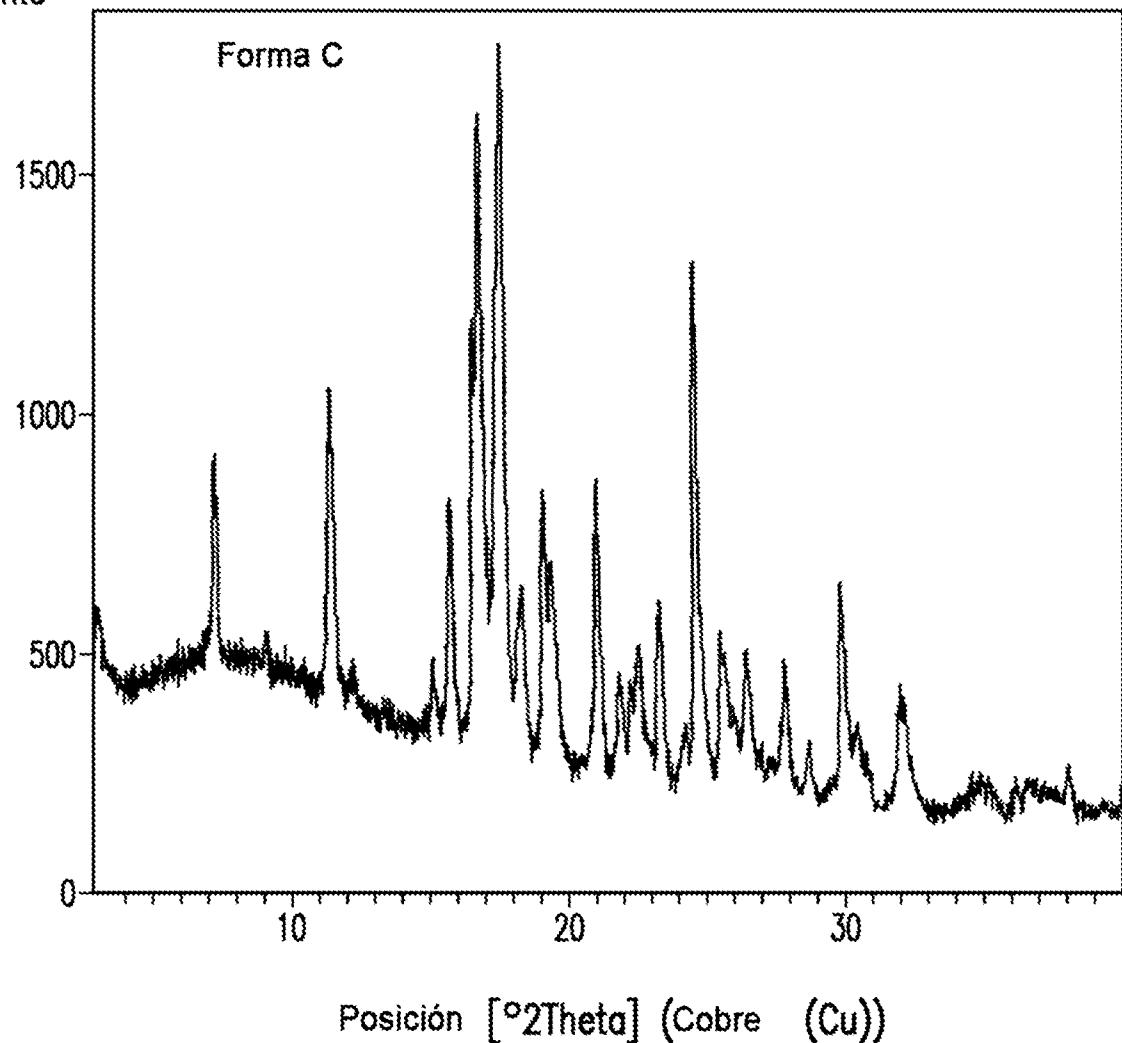
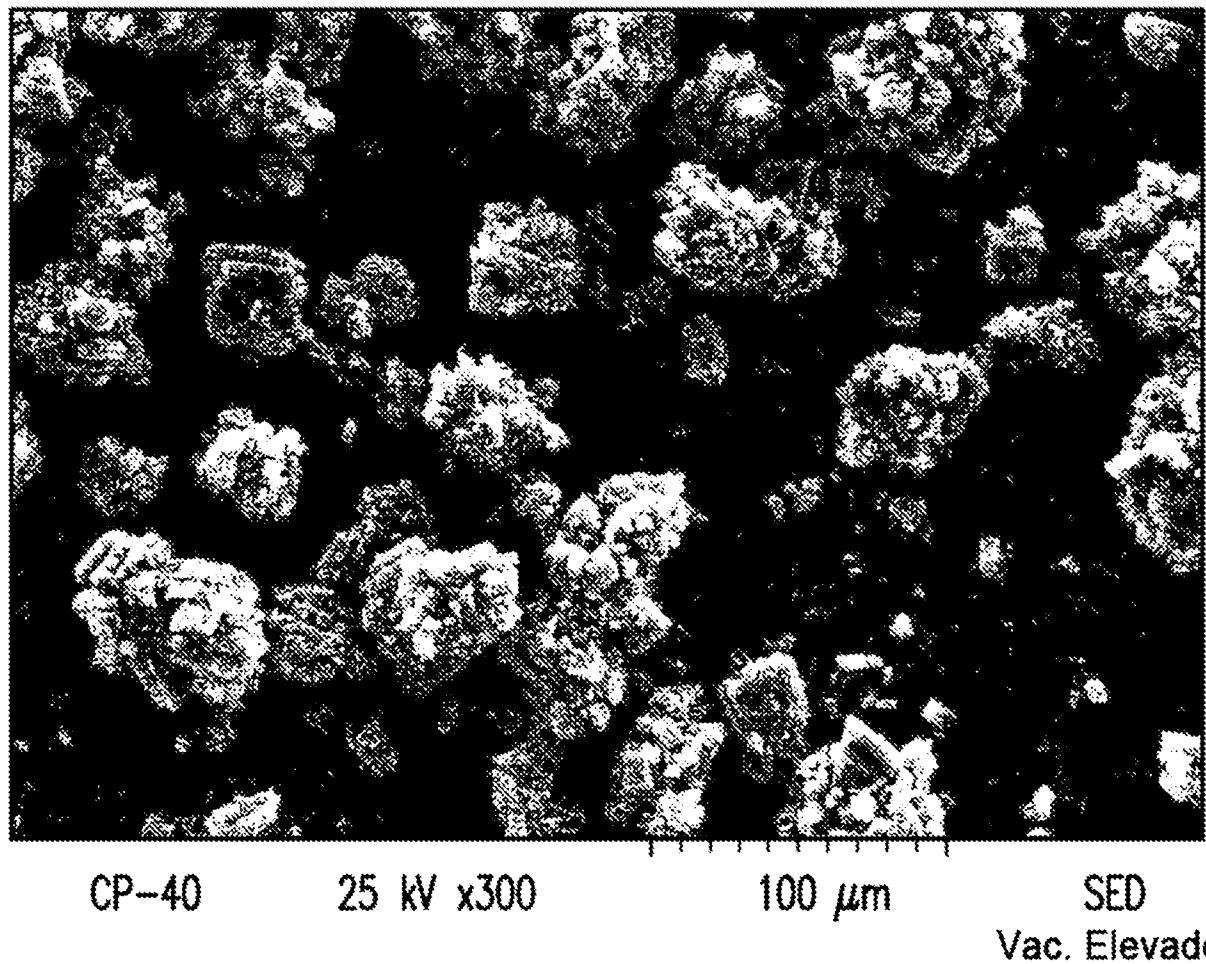


FIG. 16



CP-40

25 kV x300

100 μm

SED
Vac. Elevado

FIG. 17

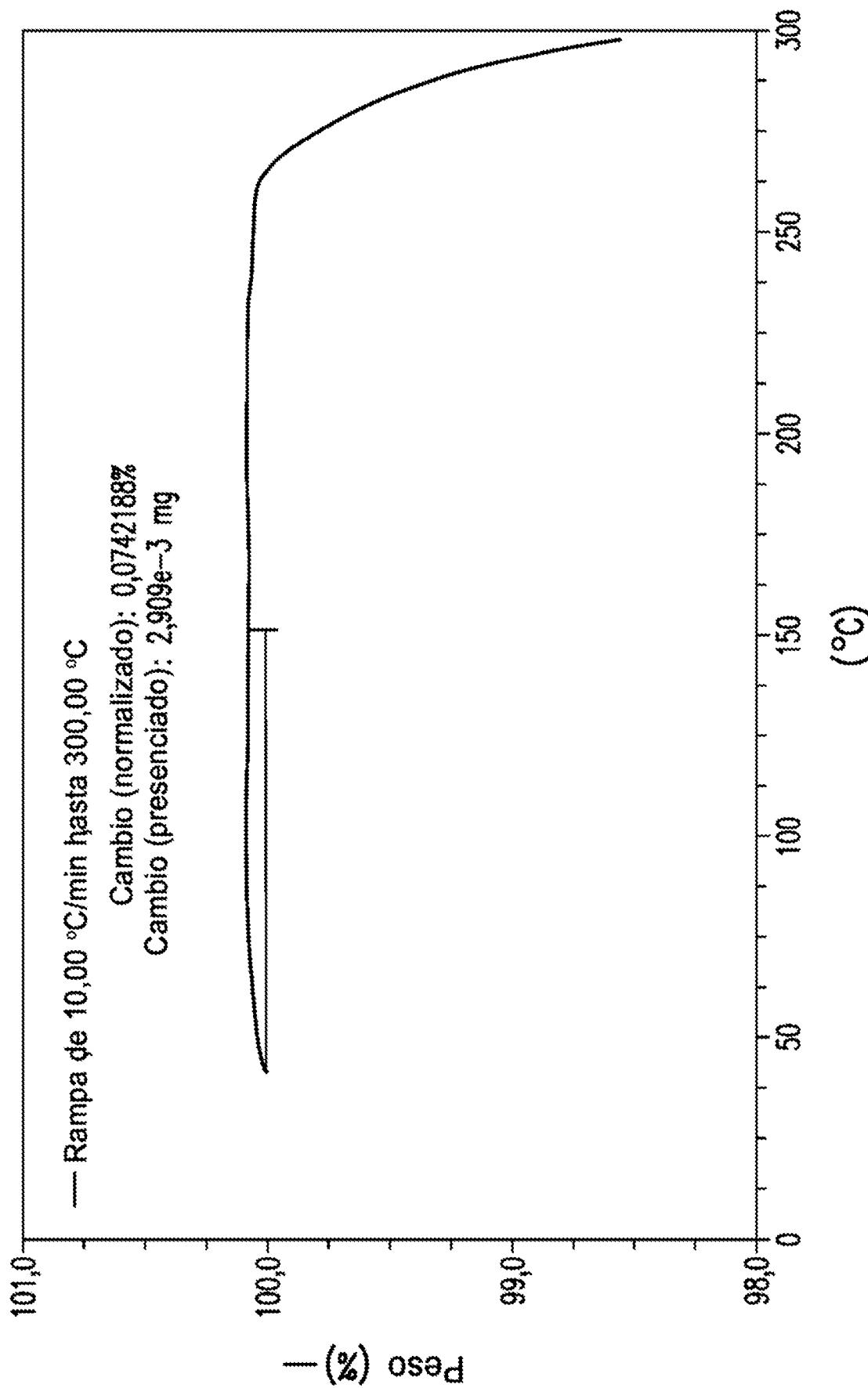


FIG. 18

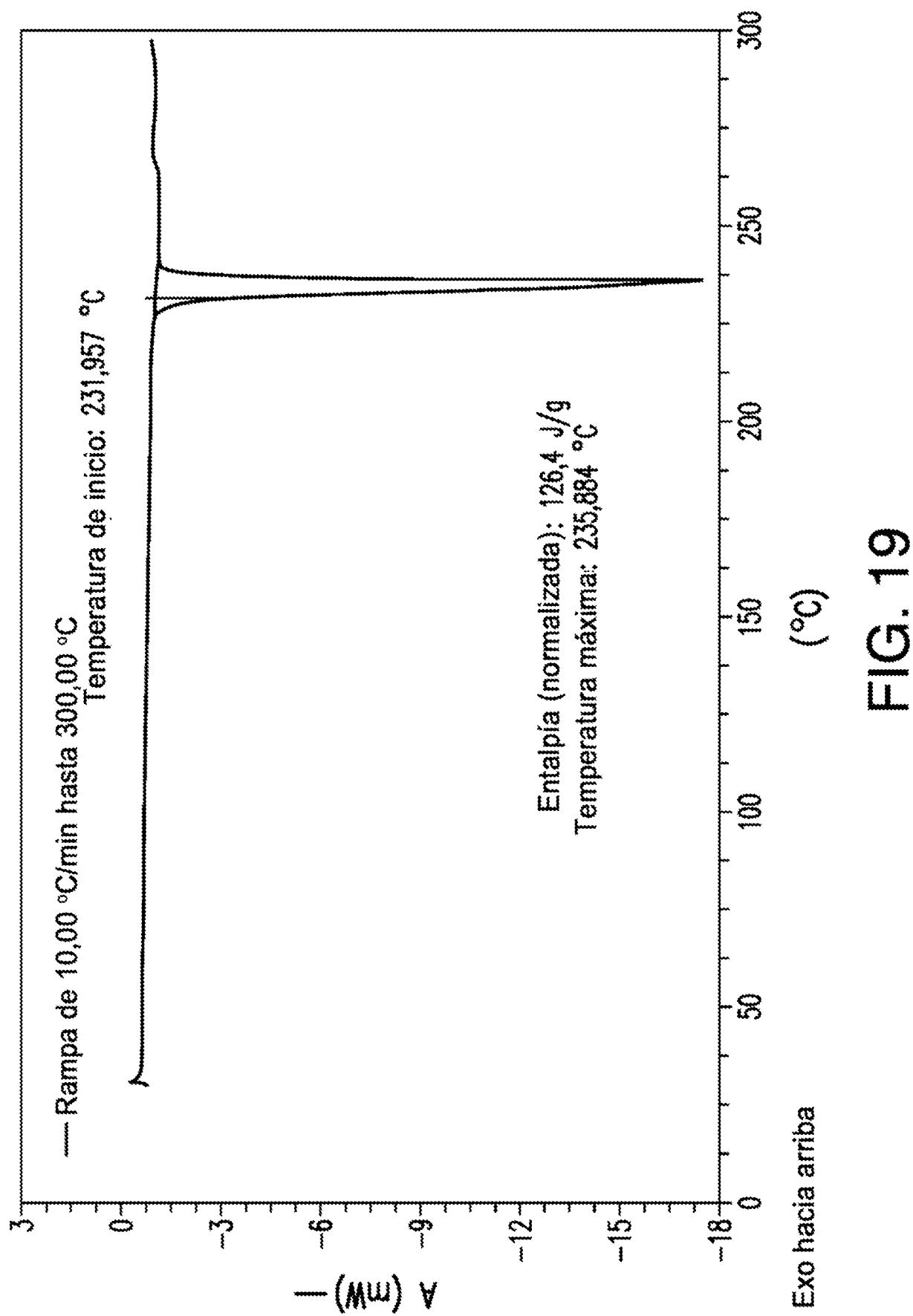
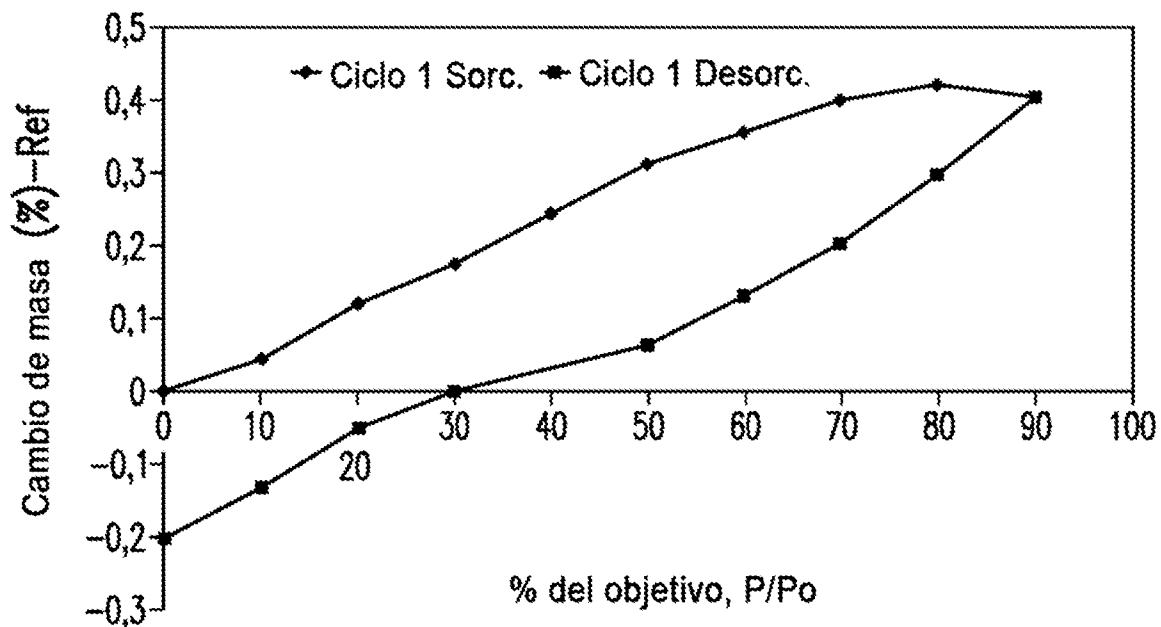


FIG. 19

Gráfica de isotermas de SDV

Temp: 25,3°C
MRef: 6,0684

	% del objetivo, P/Po	Cambio de masa (%)-ref		
		Sorción	Desorción	Histéresis
Ciclo 1	0,0	-0,0020	-0,2070	
	10,0	0,0409	-0,1368	-0,1776
	20,0	0,1186	0,0547	-0,1734
	30,0	0,1730	0,0049	-0,1780
	40,0	0,2409	0,0395	-0,2805
	50,0	0,3114	0,0606	-0,2508
	60,0	0,3559	0,1305	-0,2254
	70,0	0,4014	0,2027	-0,1987
	80,0	0,4235	0,2983	-0,1252
	90,0	0,4087	0,4087	

FIG. 20

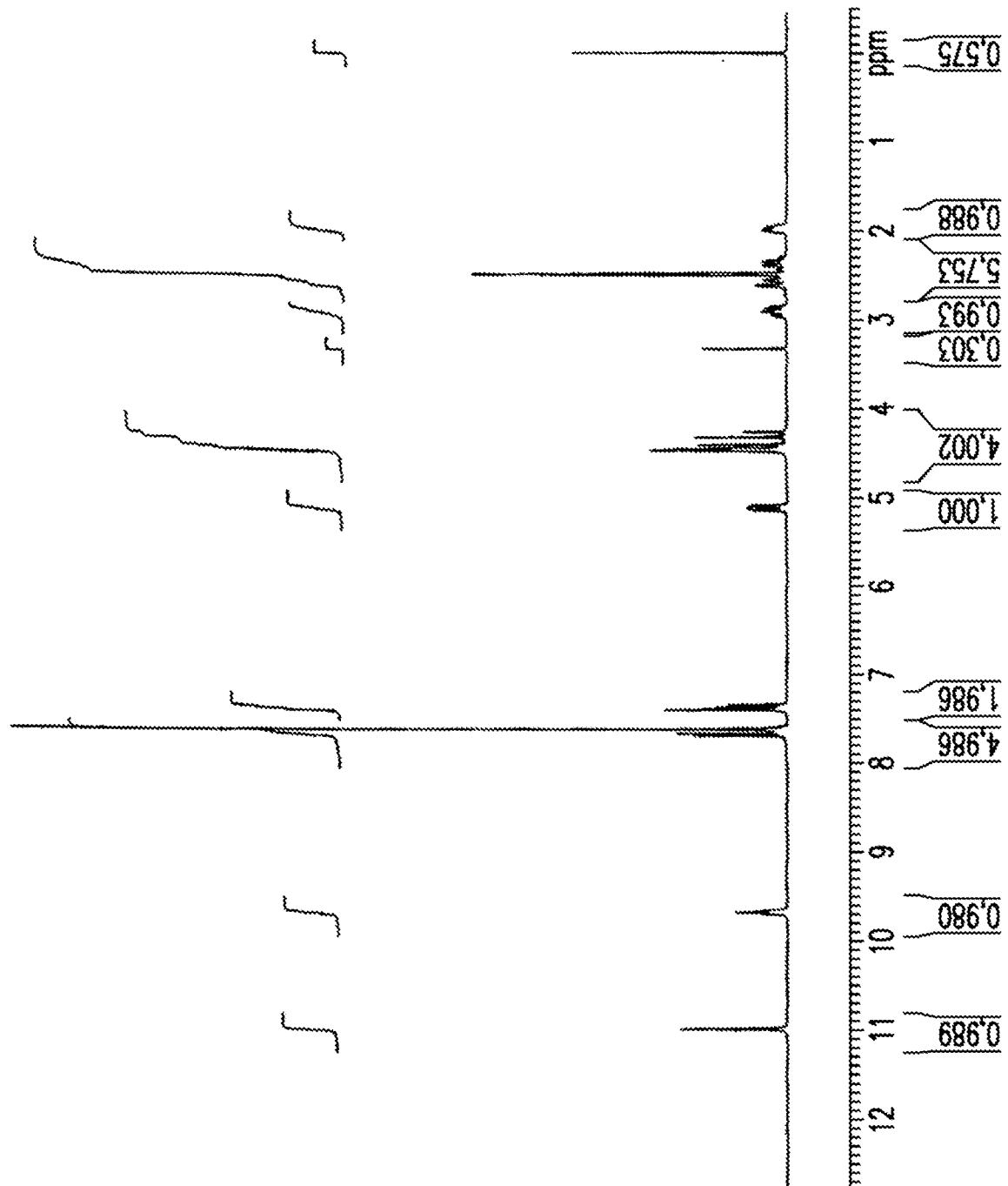


FIG. 21

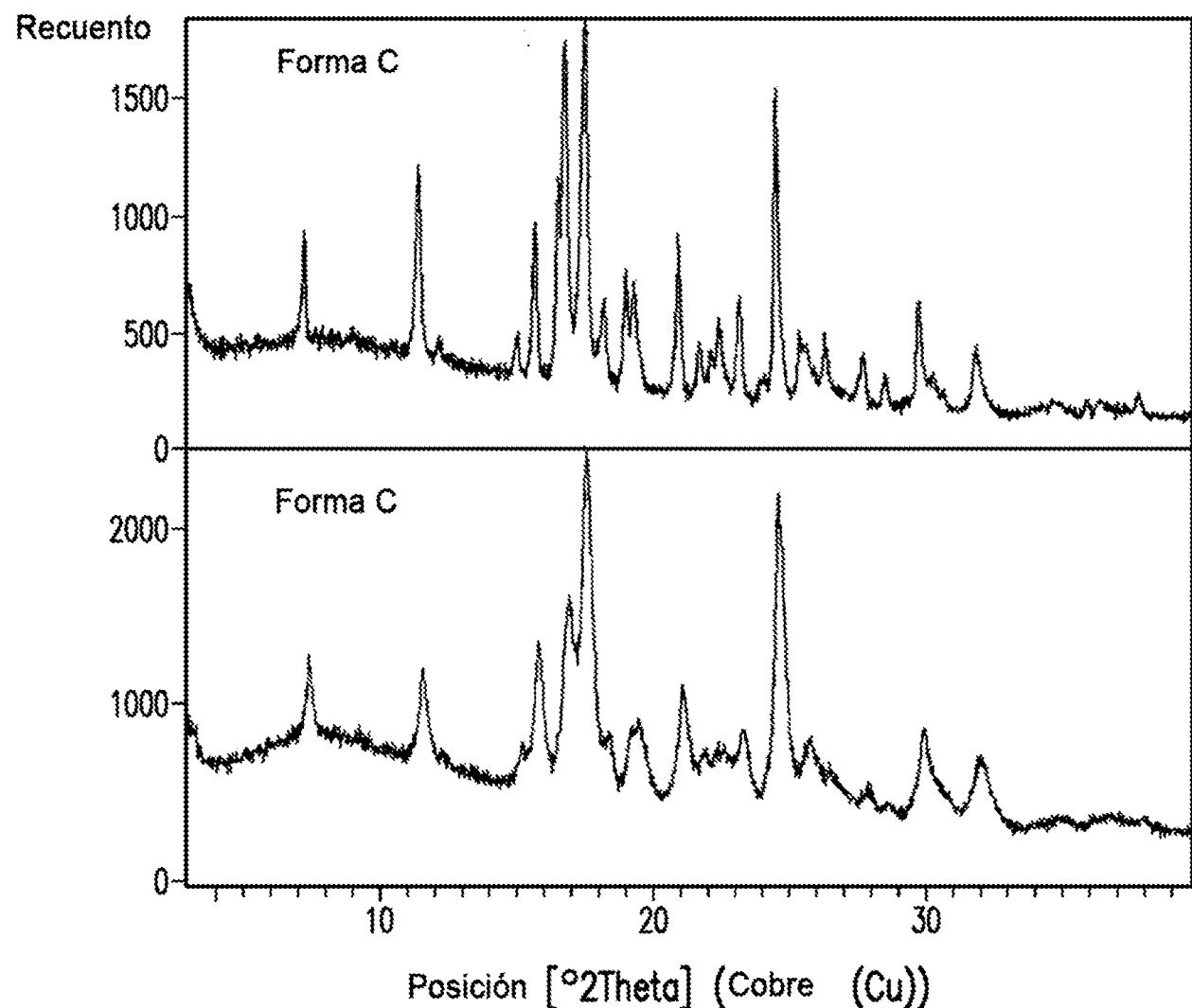


FIG. 22

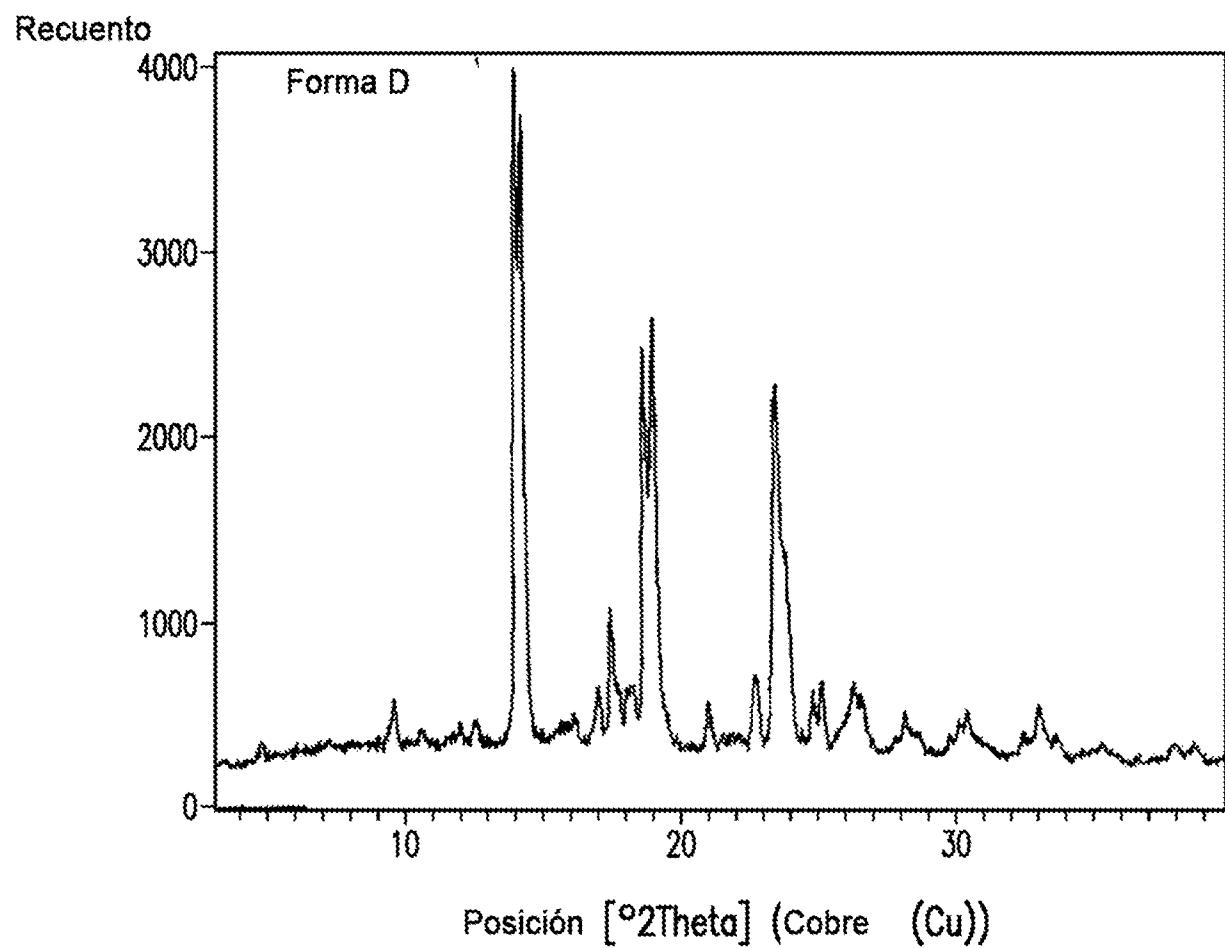


FIG. 23

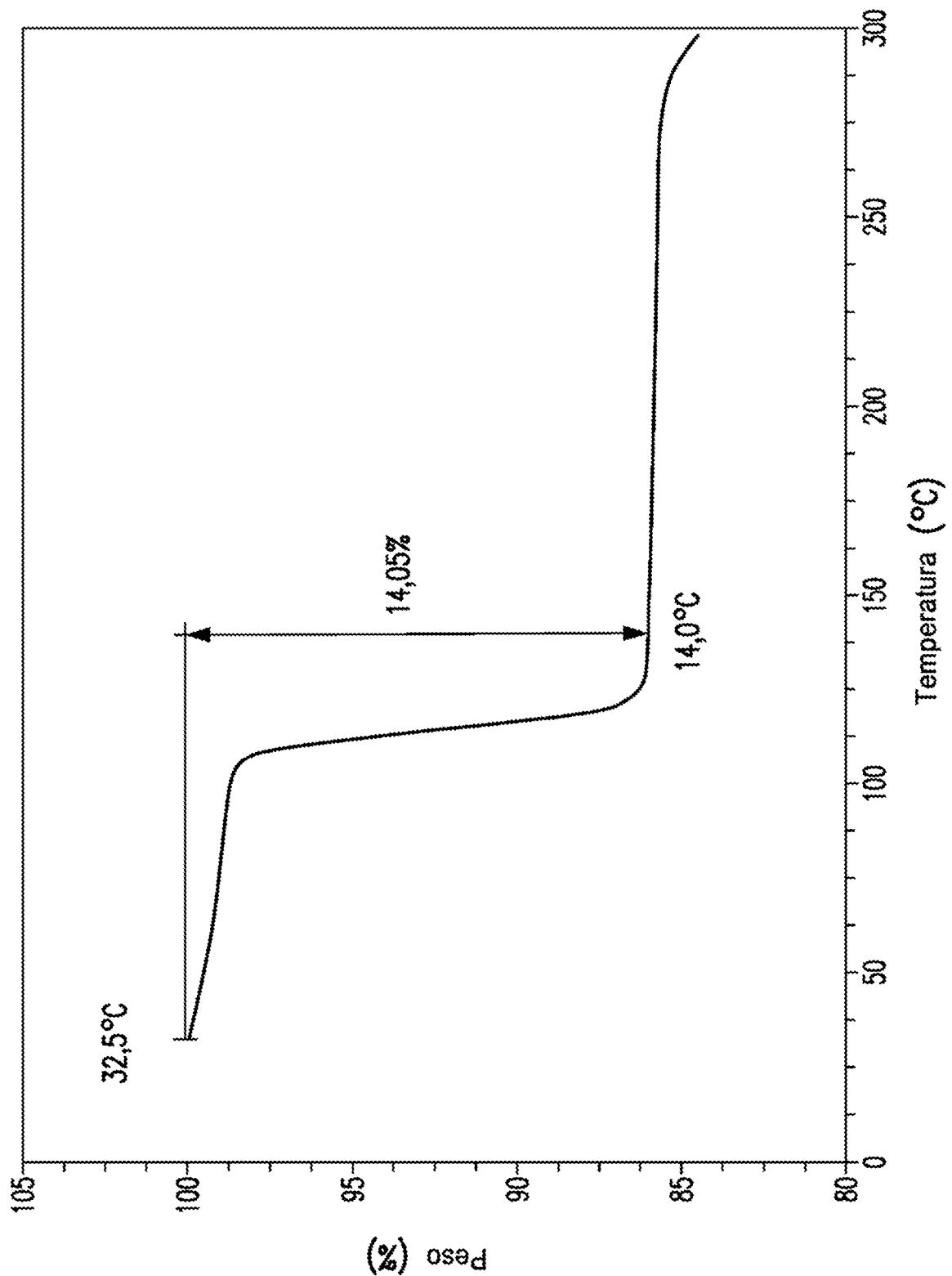


FIG. 24

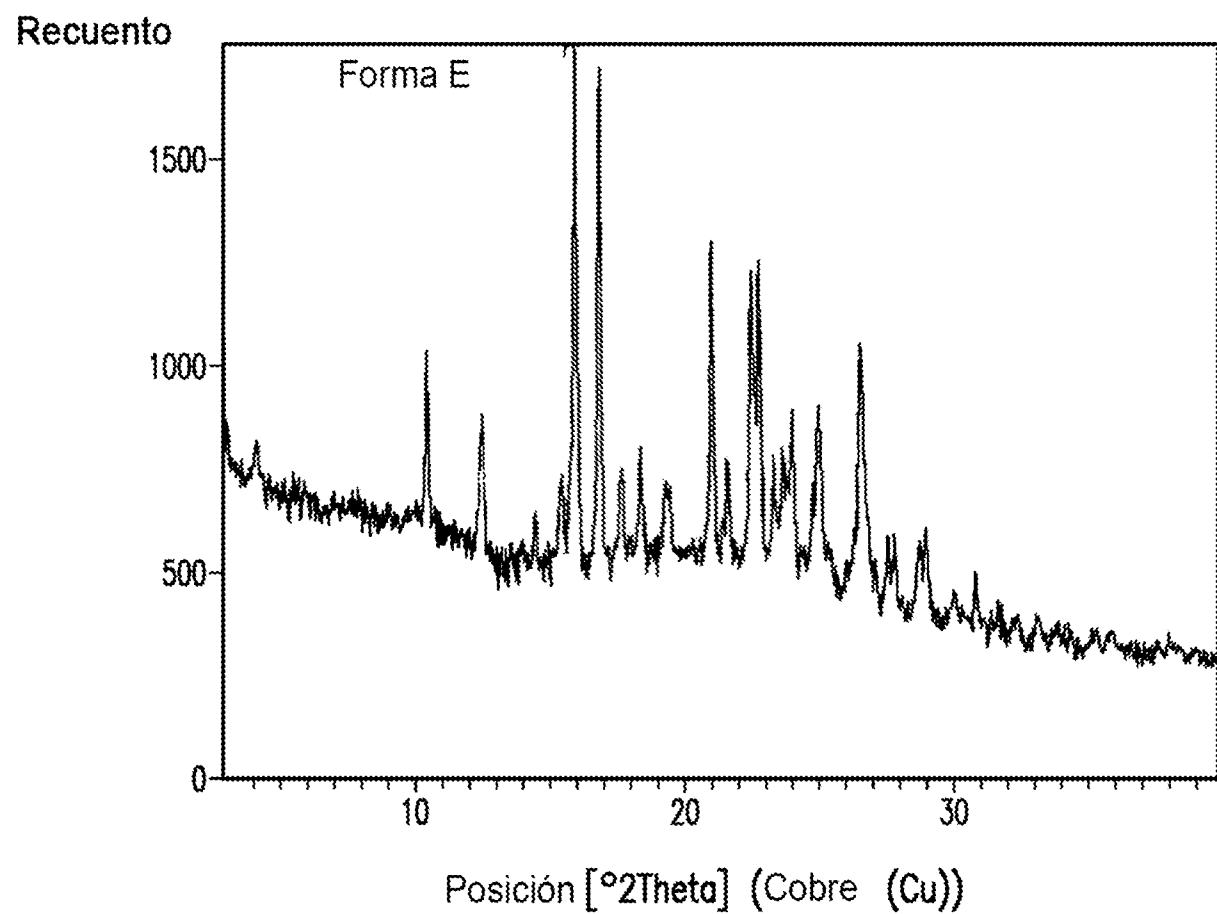


FIG. 25

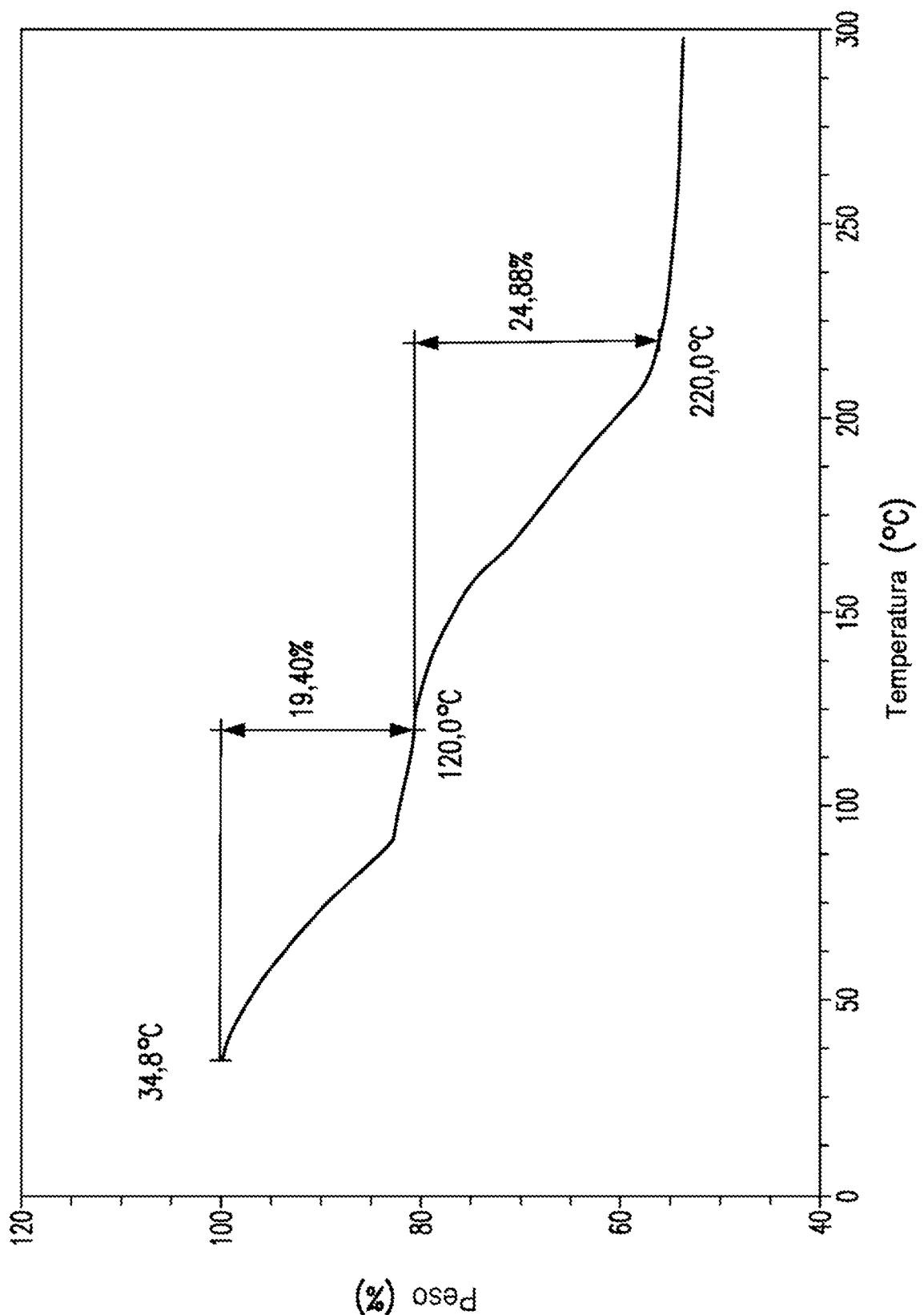


FIG. 26

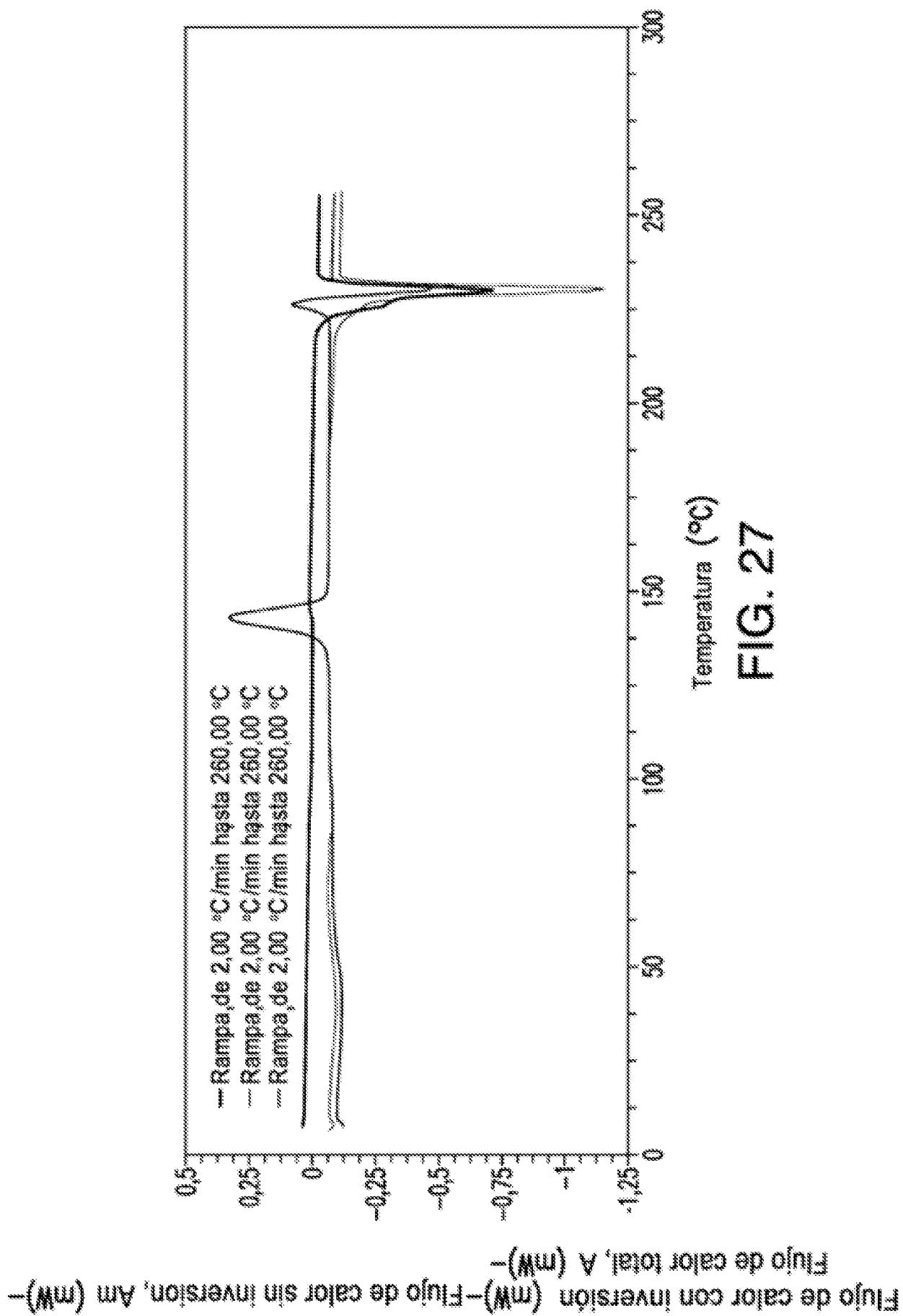


FIG. 27

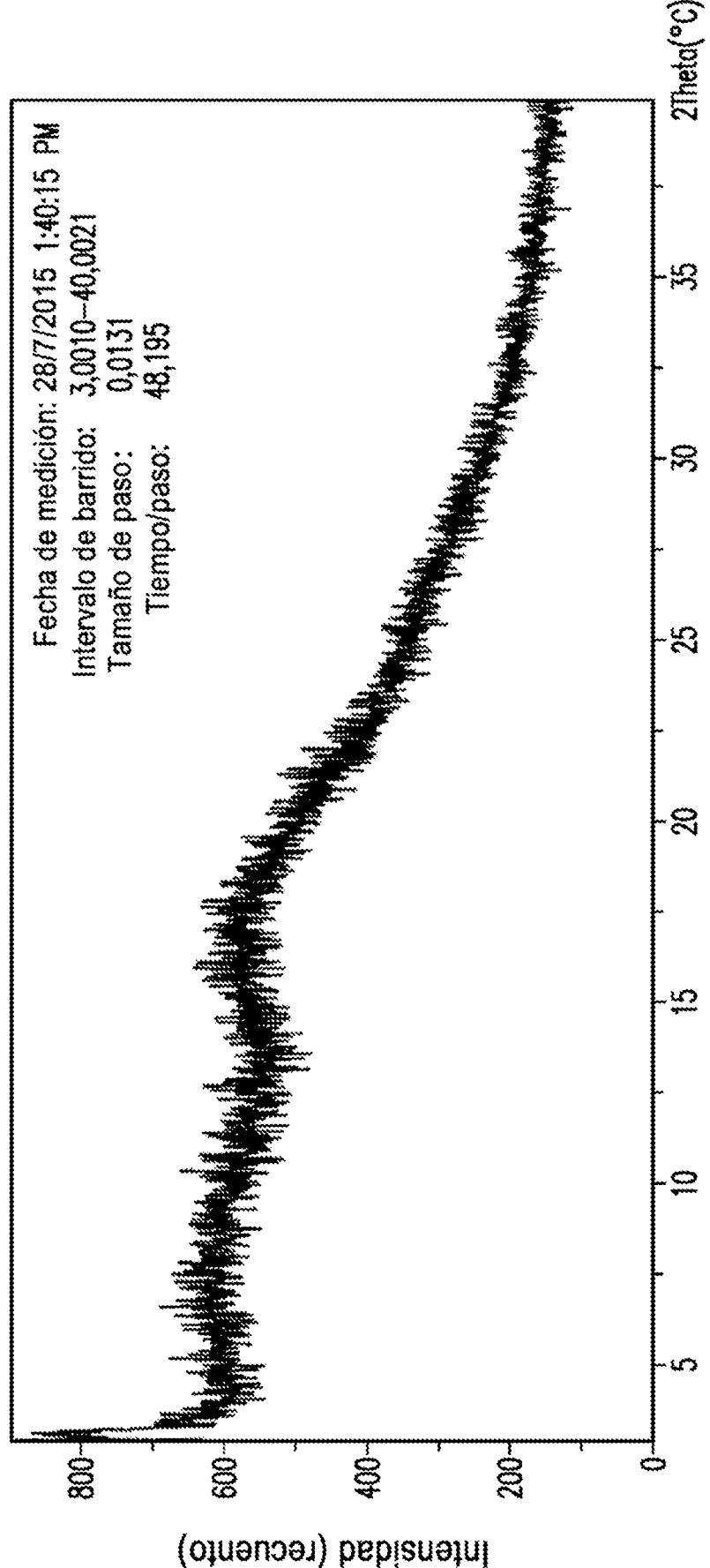
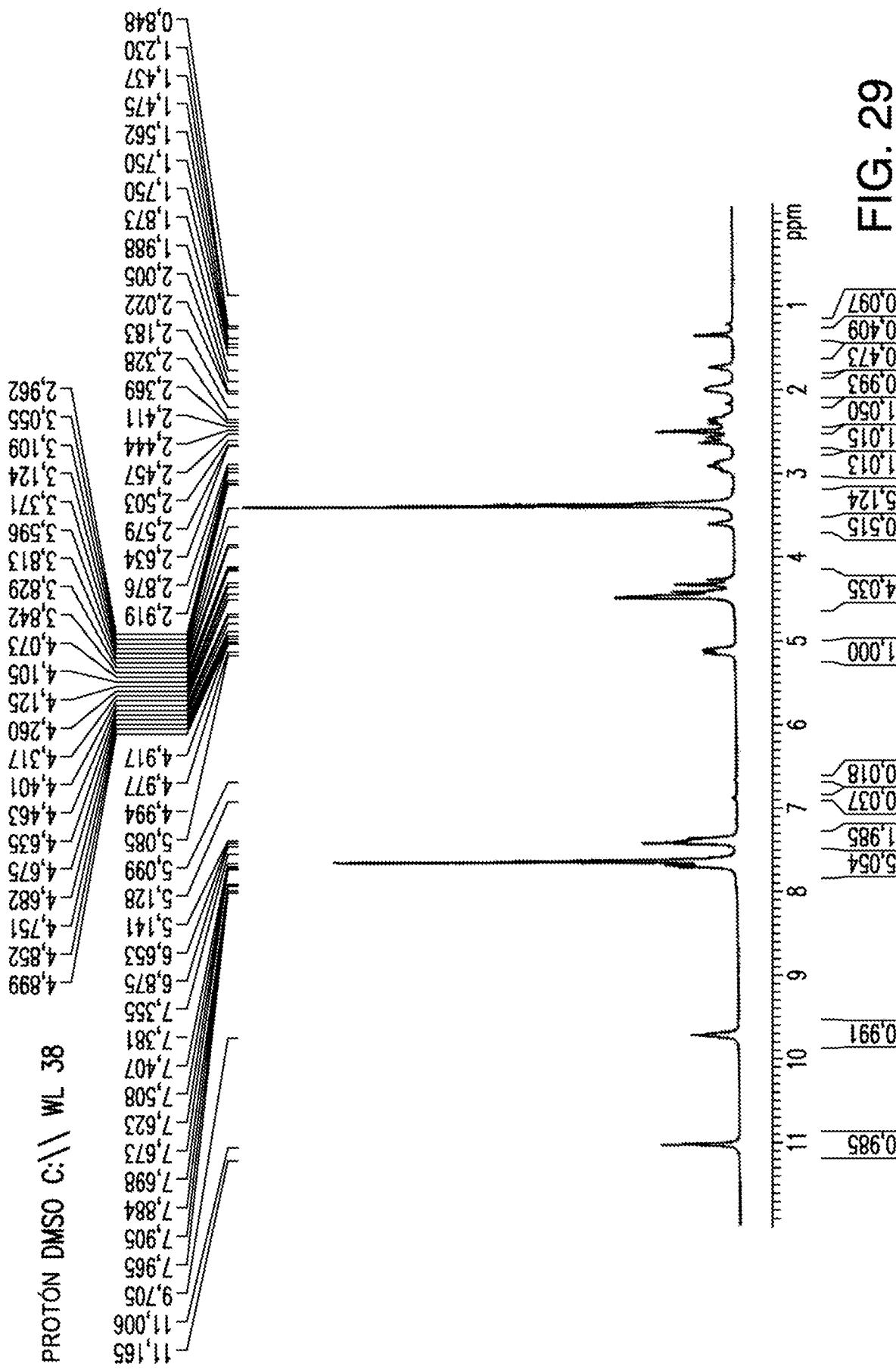


FIG. 28

ES 2 959 267 T3



29