

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 999**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015** **PCT/IB2015/053940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015** **E 15733532 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.06.2021** **EP 3149000**

54 Título: **Sal de tosilato cristalina de un inhibidor selectivo de PI3K delta para uso en formulaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**27.05.2014 IN 2596CH2014**

**27.05.2014 IN 2597CH2014**

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

**26.11.2021**

73 Titular/es:

**RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)**

**Fritz Courvoisier 40**

**2300 La Chaux de Fonds, CH**

72 Inventor/es:

**VAKKALANKA, SWAROOP KUMAR VENKATA**

**SATYA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 880 999 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

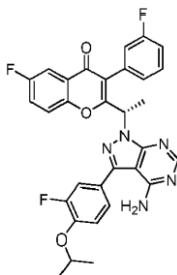
Sal de tosilato cristalina de un inhibidor selectivo de PI3K delta para uso en formulaciones farmacéuticas

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una forma cristalina de una sal del ácido p-toluenosulfónico (PTSA) del inhibidor selectivo de PI3K delta (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (TGR-1202). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas  
10 que la contienen, y a su uso médico para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la cinasa PI3K, tal como el cáncer.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La TGR-1202, químicamente conocida como (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona, tiene la siguiente estructura química:



20 La preparación de TGR-1202 y sus sales se describe en la publicación internacional n.º WO 2014/006572 y la publicación de patente de EE. UU. n.º 2014/0011819. La TGR-1202 es un fármaco en investigación sometido actualmente a múltiples ensayos clínicos en el área de las neoplasias hematológicas malignas.

Los documentos WO 2014/006572 y US 2014/0011819 describen la síntesis de TGR-1202 (Ejemplo B1) y también  
25 divulgan la actividad terapéutica de esta molécula para inhibir, regular y/o modular la transducción de señales de PI3K.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas en estado sólido de una sal del ácido p-toluenosulfónico (PTSA) del  
30 inhibidor selectivo de PI3K delta (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (TGR-1202) 4-metilbencenosulfonato de ((S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona), donde la sal exhibe un patrón de XRPD que tiene uno o más picos seleccionados de entre 5,0, 10,1, 22,1 y 24,5 ± 0,2 ° 2θ medido en un difractómetro X'PertPRO MPD equipado con un tubo de rayos X de Cu CFF; y donde la sal cristalina tiene una d(0,9)  
35 de 5 a 50 µm.

Los presentes inventores han descubierto que las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 que tienen ciertos tamaños de partícula exhiben una solubilidad y farmacocinética potenciadas tras la administración oral.

40 En una realización, la sal de PTSA tiene una d(0,9) de 5 a 25 µm, tal como de 5 a 15 µm. La sal de PTSA también puede tener una d(0,5) de 1 a 10 µm, tal como de 2,0 a 10 µm, de 1 a 5 µm, o de 2,0 a 5 µm. La sal de PTSA puede tener una d(0,1) de 0,5 a 1,5 µm, tal como de 0,5 a 1,0 µm.

En otra realización, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una d(0,5) de 1 a 10 µm, tal como de 2,0 a 10 µm, de 1 a 5 µm  
45 o de 2,0 a 5 µm. La sal de PTSA puede tener una d(0,1) de 0,5 a 1,5 µm, tal como de 0,5 a 1,0 µm. La sal de PTSA puede tener una d(0,9) de 5 a 50 µm, tal como de 5 a 25 µm o de 5 a 15 µm.

En otra realización más, la sal de PTSA tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5 µm, tal como de 0,5 a 1,0 µm. La sal de PTSA tiene una d(0,9) de 5 a 50 µm, y puede tener una d(0,9) de 5 a 25 µm o de 5 a 15 µm.

50 En otra realización, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) donde

(i) d(0,1) es de 0,5 a 1,5 µm, d(0,5) es de 2,0 a 10 µm y d(0,9) es de 5,0 a 50 µm;

- (ii) d(0,1) es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ ;
- (iii) d(0,1) es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ ; o
- (iv) d(0,1) es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ ;

5 En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) donde d(0,1) es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) donde d(0,1) es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ .

10

En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) donde d(0,1) es de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 10,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) donde

15 d(0,1) es de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) es de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) es de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, como máximo un 5 %, como máximo un 3 %, como máximo un 2 %, o como máximo un 1 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 1,0 micrómetro. Al mismo tiempo, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o al menos un 99,5 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 100 micrómetros. En una realización particular, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización más,

25

la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, como máximo un 5 %, como máximo un 3 %, como máximo un 2 %, o como máximo un 1 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 1,0 micrómetro. Al mismo tiempo, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o al menos un 99,5 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 50 micrómetros. En una realización particular, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización más,

30

la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, como máximo un 5 %, como máximo un 3 %, como máximo un 2 %, o como máximo un 1 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 1,0 micrómetro. Al mismo tiempo, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o al menos un 99,5 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 25 micrómetros. En una realización particular, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

40

una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

En otra realización más, como máximo un 5 %, como máximo un 3 %, como máximo un 2 %, o como máximo un 1 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 1,0 micrómetro. Al mismo tiempo, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o al menos un 99,5 % de las partículas de la sal de PTSA de TGR-1202 tienen un tamaño de partícula de menos de 15 micrómetros. En una realización particular, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 también tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

50

una d(0,1) de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) de 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  y d(0,9) de 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

55 Se describe en el presente documento que la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 1 (en lo sucesivo denominada Forma A).

También se describe en el presente documento que la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de calorímetro de barrido diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico característico a aproximadamente 154 °C (Forma A).

60

También se describe en el presente documento que la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de XRPD que exhibe uno o más picos seleccionados de entre 5,0, 10,1, 15,9, 16,1, 16,3, 20,0, 22,1 y 24,4  $\pm$  0,05, 0,1 o 0,2 ° 2 $\theta$ .

Por ejemplo, la sal puede exhibir un patrón de XRPD que tiene uno o más picos (tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 picos) seleccionados de entre 5,01, 10,09, 15,91, 16,13, 16,34, 20,00, 22,06 y  $24,42 \pm 0,05$ , 0,1 o  $0,2^\circ 2\theta$ .

En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2 (en lo sucesivo denominada Forma B).

En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de calorímetro de barrido diferencial (DSC) que tiene un pico endotérmico característico a  $146^\circ\text{C}$  (Forma B).

10 En otra realización más, la sal de PTSA de TGR-1202 exhibe un patrón de XRPD que tiene uno o más picos seleccionados de entre 5,0, 10,1, 22,1 y  $24,5 \pm 0,05$ , 0,1 o  $0,2^\circ 2\theta$ . Por ejemplo, la sal puede exhibir un patrón de XRPD que tiene uno o más picos seleccionados de entre 5,04, 10,13, 22,11 y  $24,45 \pm 0,05$ , 0,1 o  $0,2^\circ 2\theta$ .

Otra realización más es la Forma cristalina B de una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) que se define por una  $d(0,1)$  de 0,5 a  $1,5\ \mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  de 2,0 a  $10\ \mu\text{m}$  y  $d(0,9)$  de 5 a  $50\ \mu\text{m}$ .

Otra realización más es la Forma cristalina B de una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) que se define por una  $d(0,1)$  de 0,5 a  $1,5\ \mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  de 2,0 a  $5\ \mu\text{m}$  y  $d(0,9)$  de 5 a  $25\ \mu\text{m}$ .

20 Otra realización más es la Forma B cristalina de una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) que se define por una  $d(0,1)$  de 0,5 a  $1,5\ \mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  de 2,0 a  $5\ \mu\text{m}$  y  $d(0,9)$  de 5 a  $15\ \mu\text{m}$ .

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento (p. ej., que tiene una distribución de tamaño de partículas como se define en cualquier realización en el presente documento) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina B de una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en cualquier realización del presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina B de una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización es una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2, adecuado para su uso en una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K, p. ej., una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

Otra realización es una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento, adecuada para su uso en una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K, p. ej., una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina B de una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más ingredientes activos adicionales, tales como otros agentes activos (tales como agentes anticancerosos y los agentes activos que se discuten a continuación).

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más ingredientes activos adicionales, tales como otros agentes activos (tales como agentes anticancerosos y los agentes activos que se discuten a continuación).

Una realización es una composición farmacéutica oral sólida (tal como un comprimido) que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento y uno o más solubilizantes (tales como hidroxipropilbetadex). La relación en peso de sal de PTSA a solubilizante (tal como hidroxipropilbetadex) puede oscilar de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5. La composición puede incluir además uno o más excipientes seleccionados de entre agentes de suspensión (tales como hidroxipropilcelulosa), agentes dispersantes (tales como celulosa microcristalina), disgregantes (tales como croscarmelosa sódica), lubricantes (tales como estearato de

magnesio) y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

En realizaciones adicionales, la sal de PTSA como se define en cualquier realización del presente documento tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 98 %, al menos aproximadamente un 99 %, al menos aproximadamente un 99,5 % o al menos aproximadamente un 99,9%.

Otra realización más es una sal cristalina de PTSA de TGR-1202, donde (i) la sal cristalina exhibe un patrón de XRPD que tiene uno o más picos (tales como 2, 3 o 4 picos) seleccionados de 5,0, 10,1, 22,1 y 24,5  $\pm$  0,2 ° 2 $\theta$  y (ii) la sal cristalina está sustancialmente libre de otras formas de estado sólido de la sal de PTSA.

Otra realización más es una sal cristalina de PTSA de TGR-1202, en la que (i) la sal cristalina exhibe un patrón de XRPD que tiene uno o más picos (tales como 2, 3 o 4 picos) seleccionados de entre 5,0, 10,1, 22,1 y 24,5  $\pm$  0,2 ° 2 $\theta$  y (ii) la sal cristalina contiene menos de un 5 % (tal como menos de un 4 %, menos de un 3 %, menos de un 2 % o menos de un 1 %) de otras formas de estado sólido de la sal de PTSA.

Se describe en el presente documento un procedimiento de preparación de una sal cristalina de PTSA de TGR-1202 (es decir, una sal de ácido p-toluenosulfónico de (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona). Como se describe en el presente documento, el procedimiento comprende retirar el disolvente de una mezcla de una sal de PTSA de TGR-1202 y un disolvente de éter, tal como éter di-terc-butílico, éter dietílico, éter dietílico de dietilenglicol, éter diisopropílico, dimetoxietano, dimetoximetano, etil-terc-butiléter, metoxietano, 2-(2-metoxietoxi)etanol, metil-terc-butiléter, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. La mezcla se agita preferiblemente (por ejemplo, durante 3, 6, 12 o más horas) antes de retirar el disolvente. El disolvente se puede retirar secando. En una realización preferida, el procedimiento comprende agitar, filtrar y secar una mezcla de una sal de PTSA de TGR-1202 y un disolvente de éter. La mezcla es preferiblemente una suspensión, que puede formarse, por ejemplo, suspendiendo una sal de PTSA de TGR-1202 en un disolvente de éter.

En el presente documento se describe un procedimiento para inhibir PI3K delta en un paciente necesitado de ello administrando al paciente una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 (p. ej., Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202) y que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento).

Un procedimiento de tratamiento, prevención y/o inhibición de una enfermedad, trastorno o afección mediado por proteína cinasa PI3K (tal como cáncer u otra enfermedad o trastorno proliferativo) en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento (p. ej., Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202).

En una realización, una sal de PTSA de TGR-1202 según la invención (p. ej., la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202) es para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K. En una realización, la cantidad de la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 administrada es suficiente para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K mediante la inhibición de PI3K delta.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa mediante la administración a un paciente necesitado de tal tratamiento de una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento (p. ej., la forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202). En una realización, la cantidad de forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 administrada es suficiente para tratar la enfermedad proliferativa mediante la inhibición de PI3K delta.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa mediante la administración a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento (p. ej., la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202), en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente anticanceroso. En una realización, la cantidad de sal de PTSA de TGR-1202 (p. ej., Forma B de la sal de PTSA de TGR-1202) administrada es suficiente para tratar (o facilitar el tratamiento de) la enfermedad proliferativa mediante la inhibición de PI3K delta.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K en un paciente, que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento (p. ej., Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202), opcionalmente mezclada con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina B

de la sal de PTSA de TGR-1202 según cualquier realización del presente documento (p. ej., una Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento) para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado a PI3K.

- 5 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en el presente documento (p. ej., forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202), opcionalmente mezclada con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina B de sal de PTSA de TGR-1202 según cualquier realización del presente documento (p. ej., una Forma cristalina B de sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento) para el tratamiento del cáncer en un paciente.

- 15 La Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 según cualquier realización del presente documento (p. ej., una Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento) es útil en el tratamiento de una variedad de de cánceres, que incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- ☐ carcinoma, que incluye de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (que incluye cáncer de pulmón microcítico),
- 20 ☐ esófago, vesícula biliar, útero, ovario, testículos, laringe, cavidad oral, tracto gastrointestinal (p. ej., esófago, estómago, páncreas), cerebro, cuello uterino, tiroides, próstata, sangre y piel (que incluye carcinoma de células escamosas);
- ☐ tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, tricoleucemia y linfoma de Burkett;
- 25 ☐ tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- ☐ tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- ☐ tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;
- y
- 30 ☐ otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

- Las sales de PTSA de TGR-1202 descritas en el presente documento (que incluyen la Forma cristalina B) como moduladores de la apoptosis son útiles en el tratamiento, la prevención y la inhibición del cáncer (que incluye, pero sin limitación, los tipos mencionados en el presente documento).

- La sal de PTSA de TGR-1202 descrita en este documento (que incluye la Forma cristalina B) es útil en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención implica inhibir el desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador, bloqueando la progresión de células premalignas que ya han sufrido un ataque o
- 40 inhibiendo la recaída del tumor. La sal de PTSA, que incluye su Forma B, también es útil para inhibir la angiogénesis y metástasis tumorales. En el presente documento se describe un procedimiento para inhibir la angiogénesis o metástasis tumoral en un paciente mediante la administración de una cantidad eficaz de una sal de PTSA de TGR-1202 (tal como la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202).

- 45 Otra realización de la sal de PTSA de TGR-1202 según la invención es para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario (p. ej., una enfermedad autoinmunitaria), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (p. ej., Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático o una
- 50 enfermedad o trastorno renal. El procedimiento incluye administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

- Los ejemplos de trastornos inmunitarios que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, osteoartritis,
- 55 asma, enfermedad inflamatoria del músculo, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes de tipo I, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (o alveolitis fibrosante criptogénica (AFC) o neumonía intersticial fibrosante idiopática), fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (p. ej., tiroiditis de Hashimoto y
- 60 autoinmunitaria), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis crónica recidivante, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

En el presente documento se describe un procedimiento de tratamiento de la leucemia en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma no de Hodgkin (NHL), la leucemia mieloide aguda (LMA), el mieloma múltiple (MM), el linfoma linfocítico pequeño (LLP) y el

5 linfoma no de Hodgkin indolente (NHL-I).

En los procedimientos de tratamiento antes mencionados, se pueden administrar uno o más agentes activos adicionales con una sal de PTSA de TGR-1202, tal como la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en cualquier realización del presente documento. Por ejemplo, la sal de PTSA de TGR-1202 como se

10 describe en cualquier realización de este documento es útil en combinación (administrada junto o secuencialmente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como quimioterapia, radioterapia, terapia biológica, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre o cualquier otra terapia anticancerosa o con uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o anticancerosos o terapia orientada, ya sea solos o en combinación, tales como, pero sin limitación, por ejemplo, agentes interactivos con el ADN, tales como fludarabina, cisplatino, clorambucilo, bendamustina o

15 doxorubicina; agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo ixabepilona), ya sea de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; antimetabolitos, tales como metotrexato; otros inhibidores de la tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis;

20 Inhibidores de EGF; Inhibidores de VEGF; Inhibidores de CDK; Inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores del factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2); anticuerpos monoclonales CD20 tales como rituximab, ublxtumab (TGR-1101), ofatumumab (HuMax; Intracel), ocrelizumab, veltuzumab, GA101 (obinutuzumab), AME-133v (LY2469298, Applied Molecular Evolution), ocaratuzumab (Mentrik Biotech), PRO131921, tositumomab, hA20 (Immunomedics, Inc.), ibritumomab-

25 tiuxetan, BLX-301 (Biolex Therapeutics), Reditux (Dr. Reddy's Laboratories) y PRO70769 (descrito en el documento WO2004/056312); otros anticuerpos monoclonales orientados a células B tales como belimumab, atacicept o proteínas de fusión tales como blisibimod y BR3-Fc; otros anticuerpos monoclonales tales como alemtuzumab; CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCV AD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCV AD (rituximab-

30 hyperCV AD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimús y rituximab; temsirolimús y Velcade®; tositumomab con yodo-131 (Bexxar®) y CHOP-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (iposfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab) y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido); y otros

35 moduladores de proteína cinasa.

La forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 como se describe en cualquier realización del presente documento también es útil en combinación (administrada junto o secuencialmente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o derivados antiinflamatorios selectivos

40 inmunitarios (AISI).

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un espectro de XRPD para la sal de PTSA de TGR-1202 preparada mediante el proceso descrito en el

45 Ejemplo 1 (Forma A).

La Figura 2 es un espectro de XRPD para la sal de PTSA de TGR-1202 preparada mediante el proceso descrito en el

Ejemplo 2 (Forma B).

50 La Figura 3 es una señal de DSC para la sal de PTSA de TGR-1202 preparada mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1 (Forma A).

La Figura 3 es una señal de DSC para la sal de PTSA de TGR-1202 preparada mediante el proceso descrito en el

Ejemplo 2 (Forma B).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones serán aplicables a menos que se indique lo contrario.

60 Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y

subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas de los mismos. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por tanto, el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre 1 % y 15 % del número o intervalo numérico

- 5 indicado. El término "que comprende" (y términos relacionados, tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") incluye aquellas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso o similares, que "consisten en" o "consisten esencialmente en" los rasgos descritos.
- 10 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todas partes: PI3-K= **fosfoinositido 3-cinasa**; y **SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida**.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica, a menos que se indique lo contrario.

- 15 El término "proliferación celular" hace referencia a un fenómeno por el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (p. ej., aumentado de tamaño) consistentemente con una señal proliferativa.

- 20 El término "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usa en este documento, abarca la administración de dos o más agentes a un animal de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una composición en que están presentes ambos agentes.

- 25 El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación pretendida que incluye, pero sin limitación, el tratamiento de enfermedades. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación pretendida (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la enfermedad que se está tratando, p. ej., el peso y la edad del
- 30 sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, p. ej., la reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de
- 35 suministro físico en el que se porta.

- Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" hacen referencia a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está
- 40 tratando. También, se obtiene un beneficio terapéutico mediante la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma tal que se observe una mejora en el paciente, sin perjuicio de que el paciente todavía sufra el trastorno subyacente. Para lograr un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente que está en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que resaca uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, pese a que puede no haberse
- 45 realizado un diagnóstico de esta enfermedad aún.

- Un "efecto terapéutico", como se usa ese término en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar,
- 50 detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

- El término "sujeto" o "paciente" hace referencia a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones el paciente es un ser
- 55 humano. Para fines veterinarios, el término "sujeto" y "paciente" incluyen, pero sin limitación, animales de granja que incluyen vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; animales exóticos y/o de zoológico; animales de laboratorio, que incluyen ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias y hámsteres; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

- 60 "Radioterapia" hace referencia a exponer a un paciente, usando procedimientos y composiciones conocidos por el médico, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (p. ej., radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (TLE) (es decir, emisores beta), emisores de



conversión de electrones (p. ej., estroncio-89 y samario-153-EDTMP), o radiación de alta energía que incluye sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibitorias hacia y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señales hace referencia a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares cartografiadas en la misma ruta de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" aplicado a un agente biológicamente activo hace referencia a la capacidad del agente para reducir selectivamente la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

Como se usan en este documento, los términos "inhibidor selectivo de PI3-cinasa delta" e "inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$ " generalmente hacen referencia a un compuesto que inhibe la actividad de la isoenzima PI3-cinasa  $\delta$  de manera más efectiva que otras isoenzimas de la familia de PI3K. (alfa, beta y gamma). Por ejemplo, el inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$  puede hacer referencia a un compuesto que exhibe una concentración inhibitoria del 50 % (CI50) con respecto a la PI3-cinasa delta de tipo I que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, en al menos 50 veces, al menos 100 veces menor que la CI50 del inhibidor con respecto al resto de las otras PI3-cinasas de tipo I (es decir, alfa, beta y gamma).

La inhibición de la PI3-cinasa  $\delta$  puede ser de beneficio terapéutico en el tratamiento de diversas afecciones, p. ej., afecciones caracterizadas por una respuesta inflamatoria que incluye, pero sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y enfermedades artríticas. Es importante destacar que la inhibición de la función de la PI3-cinasa  $\delta$  no parece afectar las funciones biológicas tales como la viabilidad y la fertilidad.

"Respuesta inflamatoria", como se usa en el presente documento, se caracteriza por enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (es decir, inflamación) y típicamente implica lesión o destrucción del tejido. Una respuesta inflamatoria suele ser una respuesta protectora localizada provocada por una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar (secuestrar) tanto el agente lesionante como el tejido lesionado. Las respuestas inflamatorias se asocian notablemente con la afluencia de leucocitos y/o el quimiotactismo de leucocitos (p. ej., neutrófilos). Las respuestas inflamatorias pueden ser el resultado de la infección con organismos y virus patógenos, medios no infecciosos tales como traumatismo o reperusión después de un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, respuestas inmunitarias a antígenos extraños y enfermedades autoinmunitarias. Las respuestas inflamatorias susceptibles de tratamiento con los procedimientos y compuestos descritos en el presente documento abarcan afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa específico así como afecciones asociadas con reacciones del sistema de defensa no específico.

Los procedimientos terapéuticos incluyen procedimientos para el tratamiento de afecciones asociadas con la activación de células inflamatorias. "Activación de células inflamatorias" hace referencia a la inducción por un estímulo (que incluye, pero sin limitación, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (que incluyen, pero sin limitación, citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoïdes o aminos vasoactivas), o la expresión en la superficie celular de un número nuevo o aumentado de mediadores (que incluyen, pero sin limitación, antígenos de histocompatibilidad principales o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (que incluyen, pero sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (leucocitos polimorfonucleares que incluyen neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Los expertos en la técnica apreciarán que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de una afección inflamatoria.

"Enfermedad autoinmunitaria", como se usa en el presente documento, hace referencia a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo.

"Rechazo de trasplante", como se usa en el presente documento, hace referencia a una respuesta inmunitaria dirigida contra tejido injertado (que incluye órganos o células (p. ej., médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia).

"Enfermedad alérgica", como se usa en el presente documento, hace referencia a cualquier síntoma, daño tisular o pérdida de la función tisular resultante de la alergia.

"Enfermedad artrítica", como se usa en el presente documento, hace referencia a cualquier enfermedad que se

caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una variedad de etiologías.

"Dermatitis", como se usa en el presente documento, hace referencia a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por una inflamación de la piel atribuible a una variedad de etiologías.

- 5 El término "distribución del tamaño de partícula" de un polvo, material granular o partículas dispersas en un fluido, como se usa en el presente documento, es una lista de valores o una función matemática que define las cantidades relativas de partículas presentes, clasificadas según el tamaño. Los valores  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  y  $d(0,9)$  indican que el 10 %, el 50 % y el 90 % de las partículas medidas eran menores o iguales al tamaño indicado. Por ejemplo, valores de
- 10  $d(0,1)=3$ ,  $d(0,5)=10$  y  $d(0,9)=100$  significan que el 10 % de las partículas eran menores o iguales a 3  $\mu\text{m}$ , el 50 % eran menores o iguales a 10  $\mu\text{m}$  y el 90 % eran menores o iguales a 100  $\mu\text{m}$ .

- Los términos  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  y  $d(0,9)$  hacen referencia al tamaño de malla de un único tamiz teórico que permite pasar al 10 %, 50 %, o 90 % del total de todas las partículas de la muestra. Por tanto,  $d(0,1)=2-100$   $\mu\text{m}$  indica que el límite superior del intervalo de tamaño de partícula que define el 10 % de las partículas más pequeñas de la muestra está entre 2  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . Por tanto, el 10 % de las partículas totales tienen un tamaño de partícula no superior al valor  $d(0,1)$ , lo que significa en este caso que tienen un tamaño máximo de 2  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .
- 15

### **Composiciones Farmacéuticas**

- 20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 según la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la sal de PTSA de TGR-1202 según la invención puede tener la distribución de tamaño de partícula descrita en el presente documento y/o las propiedades cristalinas descritas en el presente documento.

- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 según cualquier realización del presente documento (p. ej., una Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la
- 30 composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 según cualquier realización del presente documento (p. ej., una Forma cristalina B de la sal de PTSA de TGR-1202 que tiene una distribución de tamaño de partícula como se define en cualquier realización del presente documento). La composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales como se describe en el presente documento.

- 35 Los excipientes se pueden seleccionar de diluyentes, cargas, sales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes, aromatizantes, tampones, estabilizadores, solubilizantes y combinaciones de los mismos.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros agentes activos. Cuando se desee, los compuestos en cuestión y otro agente o agentes pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

- 45 Las sales de PTSA de TGR-1202 y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar por cualquier vía que permita el suministro de TGR-1202 al sitio de acción, tal como por vía oral, bucal, intranasal, tópica (p. ej., transdérmica), intraduodenal, parenteral (que incluye por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o por inyección o infusión), intradérmica, intramamaria, intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (p. ej., fármacos en aerosol) o subcutánea (que incluye la administración de
- 50 depósito para liberación a largo plazo, p. ej., insertadas bajo la cápsula esplénica, cerebro o en la córnea), sublingual, anal, rectal, vaginal o por implantación quirúrgica (p. ej., insertadas bajo la cápsula esplénica, cerebro o en la córnea).

- Las composiciones pueden administrarse en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, o pueden estar en forma de polvo seco, tal como en forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas se pueden envasar en formas
- 55 convenientes para el suministro, que incluyen, por ejemplo, formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, bolsitas, sellos, gelatinas, papeles, comprimidos, supositorios, pastillas, píldoras, grageas y pastillas para chupar. El tipo de envasado dependerá generalmente de la vía de administración deseada. También se contemplan las formulaciones implantables de liberación sostenida, al igual que las formulaciones transdérmicas.

- 60 La cantidad de sal de PTSA de TGR-1202 a administrar depende del mamífero que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de

peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. Una cantidad eficaz de la sal de PTSA de TGR-1202 descrita en el presente documento puede administrarse en dosis únicas o múltiples (p. ej., dos o tres veces al día).

5 La sal de PTSA de TGR-1202 descrita en el presente documento se puede usar en combinación con uno o más agentes anticancerosos (p. ej., agentes quimioterapéuticos), anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación.

10 La sal de PTSA de TGR-1202 descrita en el presente documento puede formularse o administrarse junto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiелitis, asma y otras enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

15 Son conocidas en la técnica preparaciones de diversas composiciones farmacéuticas. Véanse, p.ej., Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, 10ª edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, 3ª edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, 9ª edición, McGraw Hill, 2003; Goodman y Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª edición, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 32ª edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

20 En una realización, la sal de PTSA de TGR-1202 descrita en el presente documento se administra a una dosis seleccionada para producir una concentración de compuesto en la sangre entre aproximadamente 20 a 5.000 ng/ml, y mantener tal concentración durante un periodo de aproximadamente 6 a 24 horas después de la administración. En otra realización particular, el tamaño y frecuencia de la dosis se seleccionan para conseguir una concentración de  
25 compuesto en la sangre que esté entre aproximadamente 50 a 2.500 ng/ml y mantener esa concentración durante un periodo de aproximadamente 6 a 24 horas desde el momento de la administración. En algunas realizaciones, el tamaño y frecuencia de la dosis se seleccionan para conseguir una concentración de TGR-1202 en la sangre que esté entre aproximadamente 100 a 1.500 ng/ml después de la administración. En algunas realizaciones, el tamaño y la  
30 frecuencia de la dosis se seleccionan para conseguir una concentración de TGR-1202 en la sangre que esté entre aproximadamente 100 y 750 ng/ml durante un período de aproximadamente 6 a 24 horas desde el momento de la administración. En realizaciones adicionales, el tamaño y frecuencia de la dosis se seleccionan para conseguir una  $C_{máx}$ , nivel plasmático de sal de PTSA de TGR-1202, que sea de al menos aproximadamente 300 ng/ml y no supere aproximadamente 10.000 ng/ml.

### 35 **Procedimientos de Tratamiento**

En el presente documento, también se describen procedimientos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones patológicas, que incluyen, pero sin limitación, enfermedades asociadas con el mal funcionamiento de uno o más tipos de cinasa PI3.

40 Se describe una descripción detallada de las afecciones y trastornos mediados por la actividad cinasa PI3  $\delta$ , por ejemplo, en las publicaciones internacionales n.º WO 2001/81346, WO 2010/123931, WO 2010/0111432 y WO 2010/057048, y en la publicación de EE. UU. n.º US 2005/043239.

45 Los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En el presente documento se describe un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

50 Se apreciará que los procedimientos de tratamiento descritos en este documento son útiles en los campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Por tanto, el individuo a tratar puede ser un mamífero, preferiblemente un ser humano u otros animales. Para fines veterinarios, los individuos incluyen, pero sin limitación, animales de granja que incluyen vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; animales  
55 exóticos y/o de zoológico; animales de laboratorio, que incluyen ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias y hámsteres; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

En el presente documento se describe un procedimiento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un sujeto que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente  
60 invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de cavidad oral y bucofaringe, vejiga, gástrico, de estómago, páncreas,

vejiga, mama, cervicouterino, cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, del SNC, SNP, relacionado con el SIDA (p. ej., linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), reestenosis o próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (HPB)).

## EJEMPLOS

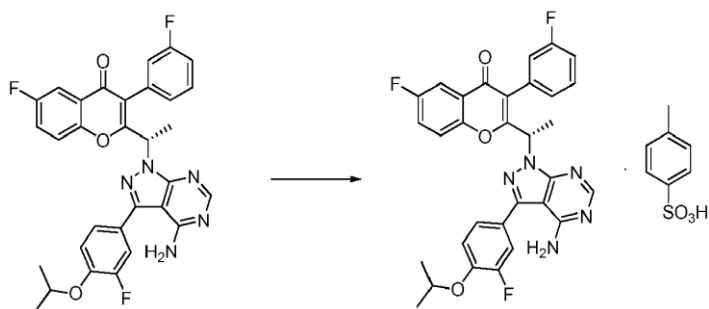
Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los procedimientos de preparación de compuestos y composiciones de la invención.

Los patrones de XPRD se adquirieron en un difractómetro X'PertPRO MPD equipado con un tubo de rayos X de Cu LFF (45 kV, 40 mA) usando los siguientes parámetros de medición:

- 15 Modo de barrido: continuo  
Modo de PSD: Barrido  
Longitud de PSD: 2,12 ° 2 $\theta$ :  
Intervalo de barrido: 2,5 a 40 ° 2 $\theta$   
Tamaño de etapa: 0,017/etapa
- 20 Tiempo de etapa de barrido: 12,065 s  
Tipo de ranura de divergencia: automático  
Monocromador de haz incidente: No  
Giro: Sí

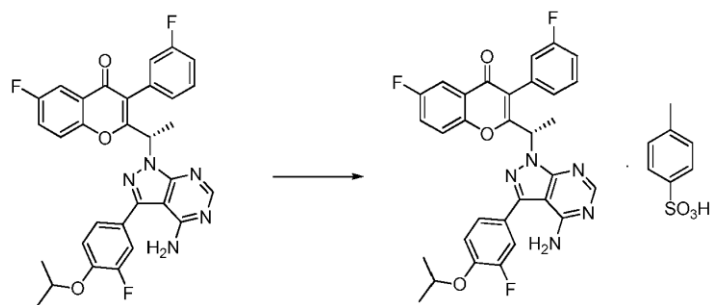
25 Los espectros de DSC se adquirieron en un DSCQ2000 V24.11 Build 124.

### Ejemplo 1: Preparación de la sal de PTSA de TGR-1202 (Forma A)



- 30 Se cargaron 7100 g de TGR-1202 en un reactor que contenía 56,8 litros de acetona y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 4680 g de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60-65 °C durante aproximadamente 6 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un residuo húmedo. El residuo húmedo se desgasificó y se dejó enfriar a < 20 °C. Luego se añadieron aproximadamente 142
- 35 litros de éter dietílico y la mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se filtró para obtener una masa sólida que se lavó con éter dietílico y se secó *a vacío* procurando una masa sólida. La masa sólida se resuspendió en éter dietílico, se agitó durante 6 horas y luego se filtró para procurar una masa sólida que posteriormente se disolvió en 56,8 litros de acetona, se filtró a través de un lecho HiFlow y se concentró a presión reducida. La masa de residuo resultante se agitó con agua durante la noche, luego se filtró y se secó a vacío procurando 6600 g de la sal de PTSA
- 40 de TGR-1202. HPLC: 99,21 % y pureza quiral de 99,64:0,36 (S:R).

### Ejemplo 2: Preparación de la sal de PTSA de TGR-1202 (Forma B)



Se cargaron 1000 g de TGR-1202 en un reactor que contenía 8 litros de acetona y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron luego 666 g de ácido p-toluenosulfónico y se calentó la mezcla de reacción a una temperatura de 60-65 °C durante aproximadamente 6 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un residuo húmedo. Se desgasificó el residuo húmedo y se dejó enfriar a < 20 °C. Se añadieron aproximadamente 20 litros de éter dietílico y se agitó la mezcla resultante durante una noche, luego se filtró para obtener una masa sólida que se lavó con éter dietílico y se secó *a vacío* procurando una masa sólida que se secó luego a vacío procurando 1150 g de la sal de PTSA de TGR-1202. HPLC: 99,33 % y pureza quiral: 99,61:0,39 (S:R).

La Tabla 1 enumera los picos del patrón de XRPD y las intensidades de picos relativas para los productos de los Ejemplos 1 y 2.

TABLA 1

Ejemplo 1		Ejemplo 2	
2 teta	Int. Rel. (%)	2 teta	Int. Rel. (%)
5,0111	90,45	5,0368	99,91
6,1947	17,54	6,2245	23,13
7,3344	28,14	7,3722	27,98
7,8955	23,93	7,9120	15,31
8,4677	5,77	8,4862	3,10
10,0914	95,66	10,1351	100,00
12,2407	38,58	12,2720	25,41
13,0311	18,40	12,4494	28,74
13,3639	18,53	13,0607	18,06
15,9118	43,52	13,3947	6,18
16,1260	62,05	15,9313	18,53
16,3442	43,31	16,1429	30,80
17,3580	33,21	16,3476	17,15
17,7652	36,83	16,7829	3,73
18,1828	34,80	17,0690	9,84
19,0276	20,04	17,3057	9,38
19,5461	38,96	17,4929	9,78
20,0004	50,44	17,7730	16,33
20,8037	38,08	18,2136	15,19
21,1204	27,38	18,4160	12,24
21,7227	32,60	18,7137	6,65
22,0621	78,29	19,1252	12,24
22,8416	33,03	19,6214	21,10

Ejemplo 1		Ejemplo 2	
2 teta	Int. Rel. (%)	2 teta	Int. Rel. (%)
23,1627	26,64	20,0040	25,77
24,4157	100,00	20,8028	15,49
25,3391	39,04	21,1629	11,75
26,9321	23,79	21,4304	8,00
27,8349	14,56	21,7505	13,89
28,4163	12,04	22,1114	47,85
29,2666	25,40	22,8531	9,68
30,3829	10,40	23,1912	10,23
34,2390	3,40	24,4503	62,76
35,8360	4,32	25,0031	15,78
38,0065	6,35	25,4128	18,58
38,9170	1,78	26,6621	4,52
		26,9692	14,35
		27,4037	4,15
		27,8432	9,39
		28,5253	6,78
		29,3252	17,35
		29,6443	6,08
		30,4781	5,95
		31,1600	1,72
		32,5213	2,02
		32,9371	2,57
		34,1290	1,91
		35,6680	3,36
		36,0502	2,33
		36,7594	2,46
		37,1729	1,34
(Véase también la Figura 1)		(Véase también la Figura 2)	

La Tabla 1A enumera las endotermias de DSC para las sales de PTSA preparadas en los Ejemplos 1 y 2.

TABLE 1A

Ejemplo 1	Ejemplo 2
°C	°C
153,66	145,66

5

### **Ejemplo 3: Análisis de tamaño de partícula**

El análisis del tamaño de partícula (PSD) de las sales de PTSA de TGR-1202 preparadas en los Ejemplos 1 y 2 se realizó como se describe a continuación usando un Malvern Master Sizer 2000 con el sistema de polvo seco Scirocco 10 2000. Los parámetros del instrumento eran:

• IR de las partículas	: 1,50
• Índice de absorción	: 0,1
• Intervalo de oscurecimiento	: 1-5 %
• Modelo de análisis	: Fines generales
• Sensibilidad	: Normal
• Presión del aire	: 2,0 Bar
• Tasa de alimentación	: 30 %
• Tiempo de medición de la muestra	: 6 segundos
• Tiempo de medición de fondo	: 6 segundos
• Número de ciclos de medición	: 1

Procedimiento: Se transfirieron 5 g de TGR-1202 a una celda de medición de muestras (es decir, Scirocco 2000) y se inició el flujo de aire. La intensidad del láser se mantuvo a más de 70 %. Se inició la medición y se aumentó la tasa de alimentación de la vibración para conseguir el oscurecimiento dentro de los límites. Una vez que el oscurecimiento 5 llegó al límite, se registró la medición. El análisis se realizó por triplicado y los resultados proporcionados son un promedio de tres experimentos.

La distribución del tamaño de partícula (PSD) para los productos de los Ejemplos 1 y 2 se muestra en la Tabla 2.

10

TABLA 2

Sal de PTSA de TGR-1202			
Ejemplo	d(0,1) $\mu\text{m}$	d(0,5) $\mu\text{m}$	d(0,9) $\mu\text{m}$
Ejemplo 1	8,01	147,41	510,73
Ejemplo 2	1,07	3,98	12,18

#### **Ejemplo 4: Formación de comprimidos de las sales de PTSA de TGR-1202**

Se prepararon núcleos de comprimidos que contenían 200 mg (calculados como forma de base libre) de las sales de 15 PTSA de TGR-1202 en los Ejemplos 1 y 2 para estudiar sus propiedades de disolución. A estas formulaciones se hace referencia como Ejemplos 4a y 4b, respectivamente. La distribución del tamaño de partícula para las sales de PTSA de TGR-1202 preparadas en los Ejemplos 1 y 2 se proporciona en el Ejemplo 3.

Ejemplo 4a: Se prepararon seis comprimidos diferentes (T1, T2, T3, T4, T5 y T6) que contenían la sal de PTSA de 20 TGR-1202 preparada en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4b: Se prepararon seis comprimidos diferentes (T1, T2, T3, T4, T5 y T6) que contenían la sal de PTSA de TGR-1202 preparada en el Ejemplo 2.

25 Equipo usado: El equipo de formación de tabletas usado se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3

Estadio	Nombre del equipo
Fabricación	Tamices de n.º 20 o 24, 40 y tamiz de n.º 60
	Granulador mezclador rápido (GMR)
	Agitador
	Recipientes de Al
	SLF
	Multi Mill con criba de Al de 1,0 mm
	Mezclador Conta

Estadio	Nombre del equipo
Compresión	Máquina de compresión Cadpress
	Herramientas D de forma ovalada de 17,8 x 8,8 mm
	Desempolvadores de comprimidos
	Detectores de sólidos (opcional)
Recubrimiento	Máquina de recubrimiento
	Agitador
	Recipientes de Al
Envasado	Sellador por inducción de calor

Preparación de comprimidos: Las formulaciones de los comprimidos se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Formulación de potencia de dosis de 200 mg (calculada como forma de base libre)			
N.º S.	Ingredientes	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b
1	Sal de PTSA de TGR-1202	260,20 (sal)	260,20 (sal)
2	Hidroxipropilbetadex	270,00	270,00
3	Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	41,80	41,80
4	Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	20,00	20,00
5	Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	6,00	6,00
6	Agua purificada	c.s.p	c.s.p
7	Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	70,00	70,00
8	Estearato de magnesio	2,00	2,00
	<i>Peso del núcleo de comprimido</i>	670,00	670,00
<b>Recubrimiento</b>			
9	Opadry II Marrón 40L565004	--	20,10
10	Agua purificada	--	c.s.p
	<i>Peso del comprimido recubierto</i>	--	690,10

5

Proceso de fabricación: Los comprimidos se prepararon como sigue:

1. Se dispensan las cantidades de materia prima según lo requiera la fórmula.
2. Se cotamiza el IFA con hidroxipropilbetadex, croscarmelosa de sodio y celulosa microcristalina a través de una malla de n.º 40 y se recoge en un recipiente a granel en el proceso o en bolsas dobles de polietileno.
3. Se disuelve la cantidad pesada de hidroxipropilcelulosa (Klucel LF) en agua purificada con agitación en un recipiente de acero inoxidable para facilitar una solución transparente (solución aglutinante).
4. Se carga la mezcla de la etapa 2 en un granulador mezclador rápido (GMR) y se mezcla durante 8 minutos a una velocidad de impulsor lenta con el picador apagado.
5. Se granular la mezcla de la etapa 4 con la solución aglutinante de la etapa 3. Si es necesario, se añade agua adicional para obtener gránulos de una consistencia adecuada. Se realiza un amasado adicional si es necesario. Se realiza un descarte intermitente, cuando sea necesario, durante la granulación.
6. Se seca la masa húmeda en un secador de lecho fluidizado (SLF) a una temperatura de entrada de no más de 65 °C hasta que la pérdida por secado (PPS) sea inferior a 3,0 % p/p. Se realiza un descarte intermitente, cuando sea necesario.
7. Se pasan los gránulos secados de la etapa 6 a través de un tamiz de n.º 24 y se recogen los gránulos tamizados por separado. Se trituran los gránulos retenidos en el molino de n.º 24 a través de un molino múltiple equipado con una criba de acero inoxidable de 1,0 mm a una velocidad rápida con las cuchillas hacia adelante. Se recogen los gránulos molidos y se tamizan a través de un tamiz de n.º 24 equipado con un tamiz vibratorio. Se recogen los



gránulos pasados por el n.º 24 en una bolsa de polietileno separada.

8. Si es necesario, se repite la etapa 7 una vez más para los gránulos retenidos en el n.º 24. Se recogen en el envase a granel en el proceso o en bolsas dobles de polietileno.

5 9. Se tamiza la croscarmelosa sódica a través de un n.º 40 y se mezcla con los gránulos de la etapa en un mezclador Conta a 12 rpm durante 8 minutos.

10. Se tamiza el estearato de magnesio a través de una malla de n.º 60 y se mezcla con la mezcla de la etapa 9 en un mezclador Conta a 12 rpm durante 3 minutos.

11. Se descargan los gránulos lubricados en bolsas dobles de polietileno. Se pesa y registra el peso de los gránulos lubricados.

10 12. Se comprime la mezcla lubricada con punzones de forma ovalada de 17,8 x 8,8 mm con un peso medio de 670,00 mg/comp.

13. El procedimiento de recubrimiento descrito a continuación se realizó solo para los comprimidos del Ejemplo 4b.

15 14. Preparación de la solución de recubrimiento: Se transfiere una cantidad pesada de agua purificada a un recipiente equipado con un agitador mecánico. Se dispersa Opadry II Brown 40L565004 en el agua purificada con agitación continua y se mezcla durante 45 minutos. Se filtra la suspensión resultante a través de un tamiz de n.º 100 o una tela de nailon.

14. Se cargan los comprimidos por compresión en una bandeja de recubrimiento y se continúa recubriendo hasta conseguir el aumento de peso requerido (2,5-3,5 %).

20 Los datos de los controles en proceso (IPC) para los comprimidos de los Ejemplos 4a y 4b se muestran en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

TABLA 5

<b>Ejemplo 4a: Datos de IPC de potencia de 200 mg</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>Nominal</b>	<b>Promedio</b>	<b>Intervalo</b>
Peso [mg]	670,00 ± 5 %	669,70	664,8 - 678,6
Espesor [mm]	-	5,31	5,27 - 5,35
Dureza [Kp]	12,0 ± 4,0	12,2	11,2 - 13,1
Disgregación [min]	Solo para registro	14-15 min	
Friabilidad	No más de 1 %	0,018 %	

25

TABLA 6

<b>Ejemplo 4b: Datos de IPC de potencia de 200 mg</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>Nominal</b>	<b>Promedio</b>	<b>Intervalo</b>
Peso [mg]	670,00 ± 5 %	671,10	650 - 683
Espesor [mm]	-	--	5,33 - 5,42
Dureza [Kp]	12,0 ± 4,0	--	12,53 - 14,83
Disgregación [min]	Solo para registro	16-17 min	
Friabilidad	No más de 1 %	0,04%	

Los comprimidos que se toman por vía oral siguen siendo uno de los medios de tratamiento más eficaces disponibles. La eficacia de tales formas de dosificación depende de que el fármaco se disuelva en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de su absorción en la circulación sistémica. Por lo tanto, la tasa de disolución del comprimido es relevante para su rendimiento.

30

La disolución de los núcleos de los Ejemplos 4a y 4b se realizó usando los siguientes parámetros: 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,1 N con 1 % de laurilsulfato de sodio (SLS), aparato de paletas según el aparato 1 de la USP, velocidad de paleta de 100 vueltas por minuto y 6 rondas (n= 6). El criterio de disolución en medios con un pH de 1 es de no menos del 75 % (Q= 75) en 120 minutos. Los resultados de disolución se muestran en la Tabla 7 a continuación.

35

TABLA 7

Tiempo (min)	Ejemplo 4a		Ejemplo 4b	
	% de liberación de fármaco	DER	% de liberación de fármaco	DER
10	24	10,1	7	11,7
15	39	8,3	15	12,4
30	70	10,3	44	8,9
45	78	12,3	72	5,6
60	79	13,3	91	2,3
90	81	12,8	98	2,4
120	82	12,1	100	2,6

**Ejemplo 5****Farmacocinética:**

5

Se evaluó la biodisponibilidad oral de los comprimidos (Ejemplos 4a y 4b) en voluntarios humanos sanos. El protocolo para los estudios de farmacocinética se proporciona a continuación.

10 Todos los sujetos sanos se mantuvieron en ayunas durante la noche (12 horas) antes de la dosificación y se continuó con el ayuno hasta 4,0 horas después de la administración de la formulación de prueba. Se prepararon formulaciones de prueba (comprimidos) como se proporciona en los Ejemplos 4a y 4b. Se recogieron muestras de sangre y se colocaron en un tubo de microcentrifuga que contenía un anticoagulante. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente y las muestras de plasma separadas se congelaron a menos de -80 °C y se almacenaron hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas de los elementos de prueba en todas las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos (es decir,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $T_{max}$  y  $t_{1/2}$ ).

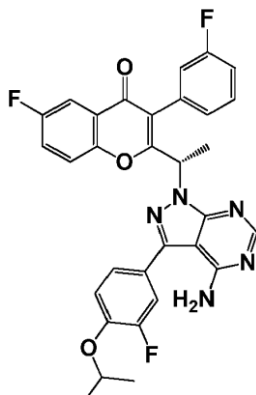
20 La composición del comprimido que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 preparada según el Ejemplo 2 exhibía una  $C_{max}$  aproximadamente 2,5 veces y un área bajo la curva (AUC) aproximadamente 1,9 veces mayor que la de la composición de comprimido que comprende una sal de PTSA de TGR-1202 preparada según el Ejemplo 1. Los resultados se proporcionan en la Tabla 8 a continuación.

TABLA 8

Farmacocinética humana		
Parámetros	Comprimidos del ejemplo 4a	Comprimidos del ejemplo 4b
N.º de voluntarios sanos	12	12
Dosis (mg)	200	200
$T_{max}$ mediana (h)	2	3
$C_{max}$ (ng/ml)	155,97	395,49
* $T_{1/2}$ (h)	74,92	73,59
$AUC_{0-t}$ ( $\mu$ g x h/ml)	5,06	9,43
$AUC_{0-inf}$ ( $\mu$ g x h/ml)	7,28	13,92

## REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina del ácido p-toluenosulfónico del compuesto



donde la sal muestra un patrón de XRPD que tiene uno o más picos seleccionados de entre 5,0, 10,1, 22,1 y 24,5  $\pm$  0,2  $^{\circ}$  2 $\theta$  medido en un difractorómetro X'PertPRO MPD equipado con un tubo de rayos X de Cu CFF; y donde la sal cristalina tiene una distribución de tamaño de partícula d(0,9) de 5 a 50  $\mu$ m.

2. La sal de la reivindicación 1, donde la sal tiene una d(0,5) de 1 a 10  $\mu$ m.

3. La sal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la sal tiene una d(0,5) de 2 a 5  $\mu$ m.

4. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la sal tiene una d(0,9) de 5 a 25  $\mu$ m o de 5 a 15  $\mu$ m.

5. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la sal tiene una d(0,1) de 0,5 a 1,5  $\mu$ m o de 0,5 a 1,0  $\mu$ m.

6. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la sal exhibe un patrón de calorímetro de barrido diferencial (DSC) con un pico endotérmico característico a 146  $^{\circ}$ C.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre agentes anticancerosos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, analgésicos y mezclas de los mismos.

9. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a PI3K donde la enfermedad, trastorno o trastorno asociado a PI3K es una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario, una enfermedad o trastorno que implica inflamación, cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, o una enfermedad o trastorno renal y se seleccionan de entre tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, tricoleucemia y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer cervicouterino, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas; tumores de origen mesenquimatoso, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad inflamatoria de los músculos, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, fibrosis quística, hepatitis crónica

- recidivante, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis, dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjogren, rechazo de trasplante de órganos, esclerosis múltiple, Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes
- 5 sacarina de tipo 1 o inmunomediada, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitarias, trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con un aumento de la resorción ósea; ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de dificultad respiratoria
- 10 del adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, oftalmítis simpática, endoftalmítis; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, neurodegeneración relacionada con el SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis vírica o autoinmunitaria; trastornos
- 15 autoinmunitarios, vasculitis por complejos inmunitarios, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (LES); miocardiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal y cáncer.

Figura 1: BARRIDO DE XRD PARA EL EJEMPLO 1

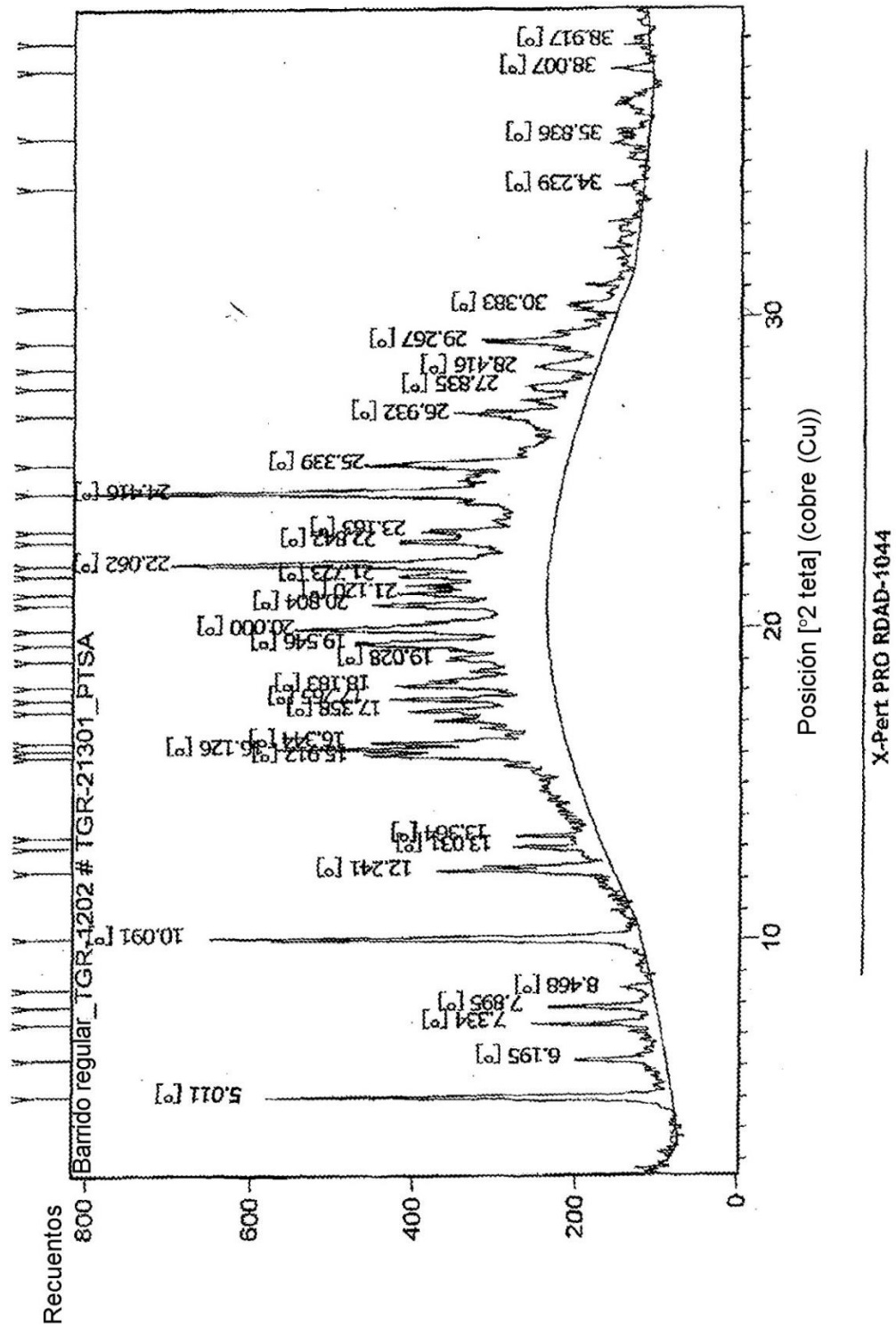
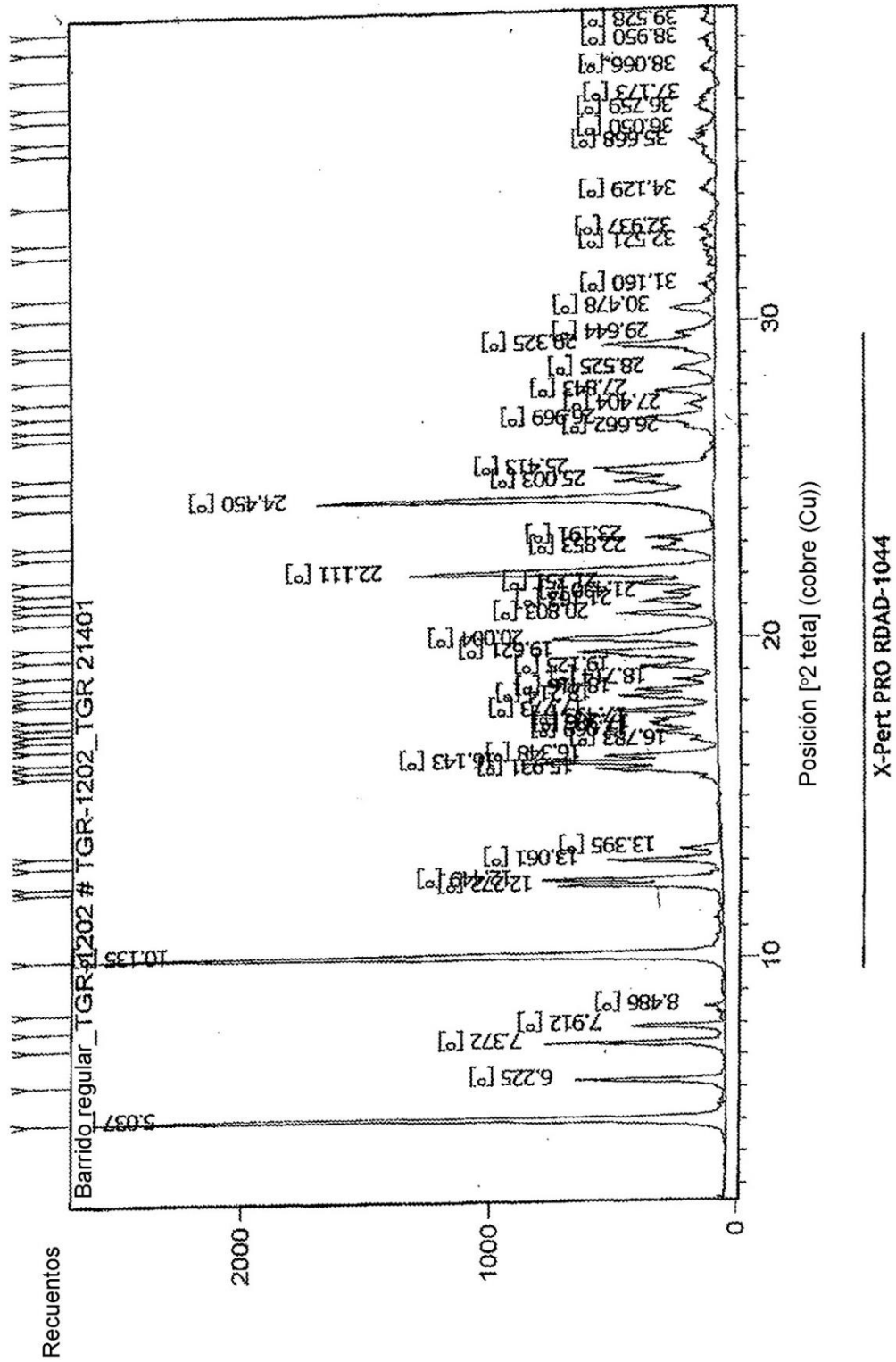


Figura 2: BARRIDO DE XRD PARA EL EJEMPLO 2



X-Pert PRO RDAD-1044

Figura 3: BARRIDO DE DSC PARA EL EJEMPLO 1

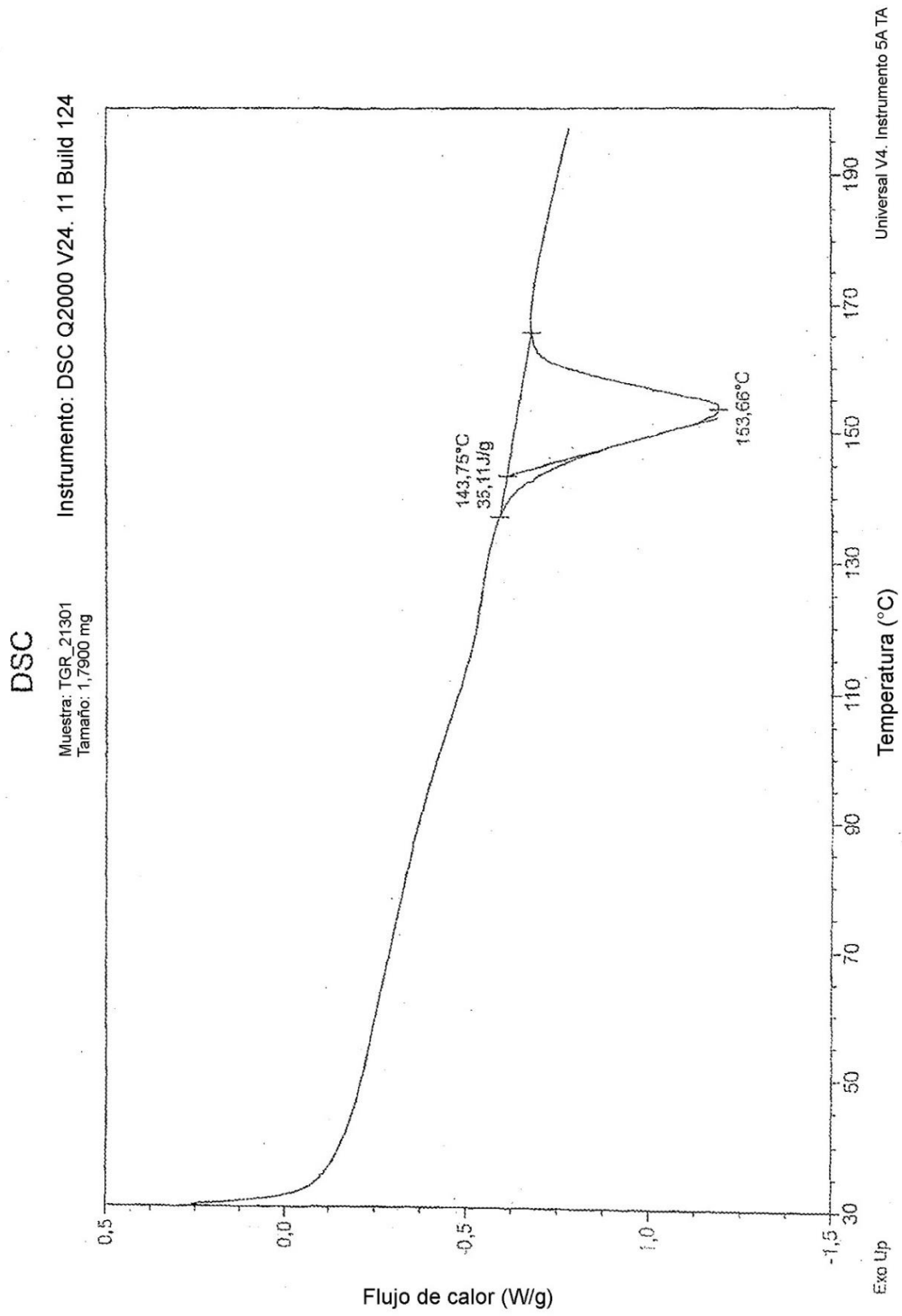


Figura 4: BARRIDO DE DSC PARA EL EJEMPLO 2

