



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 981 538**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)  
**C07H 19/06** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61K 31/704** (2006.01)  
**A61K 31/136** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2016 PCT/US2016/057036**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17066566**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2016 E 16856274 (2)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 3362065**

---

⑮ Título: **Terapia de combinación que comprende ivosidenib, citarabina y daunorrubicina o idarrubicina para el tratamiento de leucemia mielógena aguda**

⑩ Prioridad:

**15.10.2015 US 201562242267 P  
13.11.2015 US 201562255253 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.10.2024**

⑬ Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex, FR**

⑭ Inventor/es:

**AGRESTA, SAMUEL, V.**

⑭ Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 981 538 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

Terapia de combinación que comprende ivosidenib, citarabina y daunorrubicina o idarrubicina para el tratamiento de leucemia mielógena aguda

5

**Reivindicación de prioridad**

Esta solicitud reivindica prioridad del documento estadounidense con número de serie 62/242.267, presentado el 15 de octubre de 2015, y del documento estadounidense con número de serie 62/255.253, presentado el 13 de noviembre de 2015.

**Campo**

15 En el presente documento se proporcionan terapias de combinación para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En una realización, las terapias implican el tratamiento con un inhibidor de IDH1 y una terapia de inducción y una terapia de consolidación.

**Antecedentes**

20 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato para dar 2-oxoglutarato (es decir,  $\alpha$ -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han notificado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isozima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

25 IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), citosólica) también se conoce como IDH, IDP, IDCD, IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) encontrada en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia señal de direccionamiento peroxisomal de PTS-1. La 30 presencia de esta enzima en peroxisomas sugiere funciones en la regeneración de NADPH para reducciones intraperoxisomales, tales como la conversión de 2,4-dienoil-CoA en 3-enoil-CoA, así como en reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, concretamente la alfa-hidroxilación de ácido fitánico. La enzima citoplasmática desempeña una función importante en la producción de NADPH en el citoplasma.

35 El gen de IDH1 humano codifica para una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 humana pueden encontrarse como entradas de GenBank NM\_005896.2 y NP\_005887.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 también se describe en, por ejemplo, Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684 (1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533 (1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435 (2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004); Lubec *et al.*, presentado (diciembre de 2008) en UniProtKB; Kullmann *et al.*, presentado (junio de 1996) 40 en las bases de datos de EMBL/GenBank/DDBJ; y Sjoebom *et al.*, Science 314:268-274 (2006).

45 IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo natural, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato para dar  $\alpha$ -cetoglutarato, reduciendo de ese modo NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>) para dar NADH (NADPH), por ejemplo, en la reacción directa:



50 Se ha descubierto que las mutaciones de IDH1 presentes en determinadas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato para dar R(-)-2-hidroxiglutárate (2HG). Se cree que la producción de 2HG contribuye a la 55 formación y progresión del cáncer (Dang, L *et al.*, Nature 2009, 462:739-44). Se da a conocer un potente inhibidor de IDH1 en, por ejemplo, Hansen *et al.*, Blood 2014, 124, 3734. Se describe un estudio aleatorizado para evaluar la terapia posterior a la remisión óptima para la LMA en adultos en la primera CR en Miyawaki *et al.*, Blood 2008, 112, 135.

60 El desarrollo de inhibidores selectivos de la enzima IDH1 mutante ha proporcionado la posibilidad de un beneficio terapéutico para los pacientes con LMA que portan la mutación de IDH1. Ha habido respuestas exitosas en la clínica con disminución de la población de blastos y beneficio de células sanguíneas funcionales diferenciadas. Sin embargo, la carga genética está presente en los pacientes incluso con una buena respuesta global. Por tanto, existe la necesidad de terapias mejoradas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda que tenga 65 mutaciones de IDH1.

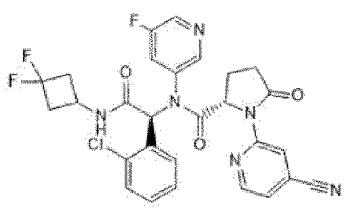
**Sumario**

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método de tratamiento de leucemia mielógena aguda (LMA), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y

10 a) un régimen de terapia de inducción que consiste en una combinación de citarabina y daunorrubicina o una combinación de citarabina e idarrubicina; y

15 b) un régimen de terapia de consolidación que consiste en citarabina; en el que el inhibidor de IDH1 mutante es (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (compuesto 2), que tiene la siguiente fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo o un polimorfo de la misma, y se administra tanto con la terapia de inducción como con la de consolidación, y en el que la LMA se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1.

25 En el presente documento se proporciona un inhibidor de IDH1 mutante para su uso en métodos de tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación. En una realización, la LMA, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, es LMA resistente o recidivante.

30 El inhibidor de IDH1 mutante es (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo o un polimorfo de la misma (compuesto 2).

35 En una realización, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 2 y una terapia de inducción y una de consolidación.

40 En determinadas realizaciones, la terapia de inducción para el tratamiento de LMA comprende administrar citarabina o bien con daunorrubicina o bien con idarrubicina. En determinadas realizaciones, la terapia de inducción comprende administrar citarabina con daunorrubicina. En determinadas realizaciones, la terapia de inducción comprende administrar citarabina con idarrubicina.

45 En determinadas realizaciones, la terapia de consolidación para el tratamiento de LMA comprende administrar i) mitoxantrona con etopósido o ii) citarabina. En determinadas realizaciones, la terapia de consolidación comprende administrar mitoxantrona con etopósido. En determinadas realizaciones, la terapia de consolidación comprende administrar citarabina.

50 En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación, en los que a) la terapia de inducción comprende administrar citarabina o bien con daunorrubicina o bien con idarrubicina y b) la terapia de consolidación comprende administrar i) mitoxantrona con etopósido o ii) citarabina. El inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

55 En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación, en los que a) la terapia de inducción comprende administrar citarabina con daunorrubicina y b) la terapia de consolidación comprende administrar mitoxantrona con etopósido. El inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

En una realización, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación, en los que a) la terapia de inducción comprende administrar citarabina con daunorrubicina y b) la terapia de consolidación comprende administrar citarabina. En una realización, el inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

5 Se describe un inhibidor de IDH1 mutante para su uso en métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación, en el que a) la terapia de inducción comprende administrar citarabina con idarrubicina y b) la terapia de consolidación comprende administrar mitoxantrona con etopósido. El inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

10 15 En el presente documento se proporciona una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación para su uso en métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y una de consolidación, en la que a) la terapia de inducción comprende administrar citarabina con idarrubicina y b) la terapia de consolidación comprende administrar citarabina. El inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

20 25 En el presente documento se proporciona una combinación de una composición farmacéutica para su uso en métodos de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto 2 y una terapia de inducción y una de consolidación para la LMA.

30 35 En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA, en el que la LMA se selecciona de LMA de diagnóstico reciente, LMA no tratada, LMA que surge de síndrome mielodisplásico (SMD), LMA que surge de un trastorno hematológico antecedente (THA) y LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica. En determinadas realizaciones, la lesión genotóxica es el resultado de radiación y/o quimioterapia. En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica que es el resultado de radiación y/o quimioterapia.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un difractograma de rayos X de polvo (XPRD) de la forma 1 del compuesto 2.

40 La figura 2 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma 1 del compuesto 2.

La figura 3 es un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma 1 del compuesto 2.

45 La figura 4 es un difractograma de rayos X de polvo (XPRD) de la forma 2 del compuesto 2.

La figura 5 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma 2 del compuesto 2.

50 La figura 6 es un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma 2 del compuesto 2.

#### **Descripción detallada**

No se pretende que los detalles de construcción y la disposición de componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos sean limitativos. Se incluyen expresamente otras realizaciones y modos diferentes de poner en práctica la invención. Además, la fraseología y la terminología usadas en el presente documento tienen el propósito de descripción y no deben considerarse como limitativas. Se pretende que el uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en el presente documento abarque los elementos enumerados posteriormente y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

#### **60 Definiciones:**

El término un "inhibidor de IDH1 mutante" o "inhibidor de mutante(s) de IDH1" significa una molécula, por ejemplo, un polipéptido, un péptido o una molécula pequeña (por ejemplo, una molécula de menos de 1.000 Dalton), o un aptámero, que se une a una subunidad mutante de IDH1 e inhibe la neoactividad, por ejemplo, mediante la inhibición de la formación de un dímero, por ejemplo, un homodímero de subunidades de

100 IDH1 mutante o un heterodímero de una subunidad mutante y una de tipo natural. En algunas realizaciones, la inhibición de neoactividad es de al menos aproximadamente el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % en comparación con la actividad en ausencia del inhibidor de IDH1 mutante. El inhibidor de IDH1 mutante es el compuesto 2.

105 5 El término "niveles elevados de 2HG" significa que está presente el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 50 %, el 75 %, el 100 %, el 200 %, el 500 % o más de 2HG en un sujeto que porta un alelo de IDH1 mutante en comparación con su presencia en un sujeto que no porta un alelo de IDH1 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor o dentro de un líquido corporal.

110 10 El término "líquido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculado femenino, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, 15 saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

115 15 Los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen inhibición y prevención tanto completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir de manera completa o parcial la diana prevista.

120 20 Se pretende que el término "sujeto" incluya animales no humanos y humanos. Los sujetos humanos a modo de ejemplo incluyen un paciente humano (denominado paciente) que padece un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento, o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de un aspecto de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos tales como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles a nivel agrícola, por ejemplo, 25 oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

125 30 El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad o un trastorno (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasias mieloproliferativas (NMP), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemias linfoblásticas agudas de tipo B (LLA-B) o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada uno de ellos caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1), 35 aliviar la gravedad de la enfermedad o el trastorno o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno.

130 40 Una cantidad de un compuesto, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo, un profármaco o un polimorfo del mismo, eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo, un profármaco o un polimorfo del mismo, que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula o en la curación, la mitigación, el alivio o la mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

135 45 El término "coadministración", tal como se usa en el presente documento con respecto a agentes terapéuticos contra el cáncer adicionales, significa que el agente terapéutico contra el cáncer adicional puede administrarse junto con un compuesto proporcionado en el presente documento como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición que comprende un compuesto y un segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples independientes. Alternativamente, el agente terapéutico contra el cáncer adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con o después de la administración 50 de un compuesto proporcionado en el presente documento. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos proporcionados en el presente documento como el/los segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición que comprende tanto un compuesto proporcionado en el presente documento como un segundo agente terapéutico a un sujeto no excluye la administración independiente de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto proporcionado en el presente documento a dicho sujeto en otro momento durante un transcurso de tratamiento. El término "coadministración", tal como se usa en el presente documento 55 con respecto a un tratamiento contra el cáncer adicional, significa que el tratamiento contra el cáncer adicional puede producirse antes de, consecutivamente con, concurrentemente con o después de la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento.

60 60 El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", tal como se usa en el presente documento, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

65 65 El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que

tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados.

El término "cristalino" se refiere a un sólido que tiene una estructura química altamente regular. En particular, un compuesto 2 cristalino puede producirse como una o más formas cristalinas individuales del compuesto 2. Para

5 los propósitos de esta solicitud, los términos "forma cristalina", "forma cristalina individual" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen propiedades diferentes (por ejemplo, patrones de XRPD diferentes y/o resultados de barrido por DSC diferentes). El término "polimorfo" incluye pseudopolimorfos, que son normalmente solvatos diferentes de un material y, por tanto, sus propiedades difieren entre sí. Por tanto, en el presente documento se considera que cada polimorfo y pseudopolimorfo distintos del compuesto 2 es una

10 forma cristalina individual distinta.

El término "sustancialmente cristalino" se refiere a formas que pueden ser cristalinas en al menos un porcentaje en peso particular. Los porcentajes en peso particulares son el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %,

15 el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,9 % o cualquier porcentaje entre el 10 % y el 100 %. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a un compuesto 2 que es al menos el 70 % cristalino. En otras realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a un compuesto 2 que es al menos el 90 % cristalino.

El término "aislado" se refiere a formas que pueden ser al menos un porcentaje en peso particular de una forma cristalina particular de compuesto. Los porcentajes en peso particulares son el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,9 % o cualquier porcentaje entre el 90 % y el 100 %.

20 25 El término "solvato" o "solvatado" significa una asociación física de un compuesto, incluyendo una forma cristalina del mismo, de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" o "solvatado" abarca tanto solvatos en fase de disolución como solvatos que pueden aislarse. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un metanolato.

30 35 El término "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H<sub>2</sub>O que está presente en una cantidad estequiométrica definida, y puede incluir, por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

El término "mezcla" se usa para referirse a los elementos combinados de la mezcla independientemente del estado de fase de la combinación (por ejemplo, líquido o líquido/cristalino).

El término "siembra" se usa para referirse a la adición de un material cristalino para iniciar la recristalización o cristalización.

40 45 El término "antidisolvente" se usa para referirse a un disolvente en el que los compuestos, incluyendo las formas cristalinas de los mismos, son escasamente solubles.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto según un aspecto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

50 55 El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de adición de ácido o base no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se comentan en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

El término "leucemia mieloide aguda (LMA)", tal como se usa en el presente documento, se refiere al cáncer de la línea mieloide de células sanguíneas, caracterizado por el rápido crecimiento de glóbulos blancos anómalos que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de células sanguíneas normales. En una realización, la LMA se selecciona de LMA de diagnóstico reciente, LMA no tratada, LMA que surge de síndrome mielodisplásico (SMD), LMA que surge de un trastorno hematológico antecedente (THA) y LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica.

60 65 El término "LMA resistente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una LMA en la que el alto nivel de glóbulos blancos no disminuye en respuesta a un tratamiento.

El término "LMA recidivante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una LMA que no responde a un tratamiento.

65 El término "terapia de inducción de LMA", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia

administrada con el objetivo de restablecer rápidamente la función normal de la médula ósea, es decir, inducir la remisión.

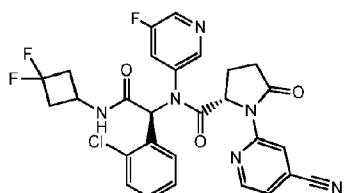
5 El término "terapia de consolidación de LMA", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia administrada para mantener la remisión lograda como resultado de la terapia de inducción.

10 El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, 15 intratecal, intralesional e intracranegal.

10 El término "aproximadamente" significa de manera aproximada, en la región de, más o menos o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo ampliando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo 15 del valor indicado mediante una varianza del 10 %.

#### Compuestos

20 El compuesto 2 es (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo o un polimorfo de la misma. El compuesto 2 tiene la siguiente estructura química:



25 El compuesto 2 también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica ("isotopólogos"), incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D o deuterio) y <sup>3</sup>H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares. Por ejemplo, el compuesto 2 está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C y/u O en al menos aproximadamente el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto 2 también puede estar representado en múltiples formas tautoméricas; en tales casos, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas del compuesto 2 descrito en el presente documento, aunque sólo pueda estar representada una única forma tautomérica (por ejemplo, tautómeros ceto-enol). La totalidad de tales formas isoméricas del compuesto 2 se incluyen expresamente en el presente documento. La síntesis del compuesto 2 se describe en la publicación de solicitud estadounidense US-2013-0190249-A1, publicada el 25 de julio de 2013.

40 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto 2, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se comentan en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, págs. 1-19.

45 Por ejemplo, si el compuesto 2 es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -NH- puede ser -N<sup>-</sup>), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes alcalinotérreos tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y otros cationes tales como Al<sup>3+</sup>. Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglamina y 50 trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario habitual es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

55 Si el compuesto 2 es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NHR puede ser -NH<sub>2</sub>R<sup>+</sup>), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, fosfórico y fosforoso.

60 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alfanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico,

hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico,múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfánlico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Por tanto, el compuesto 2 para su uso en los métodos y las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento incluye el propio compuesto 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, isotopólogos o polimorfos. El compuesto 2 proporcionado en el presente documento puede modificarse y convertirse en un profármaco añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, seleccionar como diana un tejido particular. Tales modificaciones (es decir, profármacos) se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, fosfatos, ésteres de aminoácidos (por ejemplo, valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, pueden proporcionar compuestos activos.

Se ha hallado que el compuesto 2 puede existir en una variedad de formas sólidas. En una realización, en el presente documento se proporcionan formas sólidas que incluyen formas cristalinas puras. En otra realización, en el presente documento se proporcionan formas sólidas que incluyen formas solvatadas y formas amorfas. La presente divulgación proporciona determinadas formas sólidas del compuesto 2. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden el compuesto 2 en una forma descrita en el presente documento. En algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el compuesto 2 está presente como una mezcla de una o más formas sólidas; en algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el compuesto 2 está presente en una forma individual.

En una realización, el compuesto 2 es una forma cristalina individual o una cualquiera de las formas cristalinas individuales descritas en el presente documento. La síntesis de formas cristalinas del compuesto 2 se describe en las publicaciones de solicitud internacional WO 2015/138837 y WO 2015/138839, ambas publicadas el 17 de septiembre de 2015. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y el compuesto 2, en las que el compuesto 2 es una forma cristalina individual o una cualquiera de las formas cristalinas que se describen en el presente documento. También se proporcionan usos del compuesto 2, en los que el compuesto 2 es una forma cristalina individual o una cualquiera de las formas cristalinas individuales descritas en el presente documento, para preparar una composición farmacéutica.

En el presente documento se proporciona una gama de información de caracterización para describir las formas cristalinas del compuesto 2. Sin embargo, debe entenderse que no se requiere toda esta información para que un experto en la técnica determine que tal forma particular está presente en una composición dada, sino que la determinación de una forma particular puede lograrse usando cualquier parte de la información de caracterización que un experto en la técnica reconocería como suficiente para establecer la presencia de una forma particular, por ejemplo, incluso un único pico distintivo puede ser suficiente para que un experto en la técnica aprecie que está presente tal forma particular.

En una realización, al menos un porcentaje en peso particular del compuesto 2 es cristalino. Porcentajes en peso particulares pueden ser el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,9 % o cualquier porcentaje entre el 10 % y el 100 %. Cuando un porcentaje en peso particular del compuesto 2 es cristalino, la parte restante del compuesto 2 es la forma amora del compuesto 2. Los ejemplos no limitativos del compuesto 2 cristalino incluyen una forma cristalina individual del compuesto 1 o una mezcla de formas cristalinas individuales diferentes. En algunas realizaciones, el compuesto 2 es al menos el 90 % en peso cristalino. En algunas otras realizaciones, el compuesto 2 es al menos el 95 % en peso cristalino.

En otra realización, un porcentaje en peso particular del compuesto 2 cristalino es una forma cristalina individual específica o una combinación de formas cristalinas individuales. Porcentajes en peso particulares pueden ser el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 99,5 %, el 99,9 % o cualquier porcentaje entre el 10 % y el 100 %. En otra realización, el compuesto 2 es al menos el 90 % en peso de una forma cristalina individual. En otra realización, el compuesto 2 es al menos el 95 % en peso de una forma cristalina individual.

En la siguiente descripción del compuesto 2, las realizaciones de la invención pueden describirse con referencia a una forma cristalina particular del compuesto 2, tal como se caracteriza por una o más propiedades tal como se comentan en el presente documento. Las descripciones que caracterizan las formas cristalinas también pueden usarse para describir la mezcla de formas cristalinas diferentes que pueden estar presentes en un compuesto 2

cristalino. Sin embargo, las formas cristalinas particulares del compuesto 2 también pueden estar caracterizadas por una o más de las características de la forma cristalina tal como se describe en el presente documento, con o sin referencia a una forma cristalina particular.

5 Las formas cristalinas se ilustran adicionalmente mediante las descripciones detalladas y los ejemplos ilustrativos proporcionados a continuación. Los picos de XRPD descritos en las tablas 1 a 2 pueden variar en  $\pm 0,2^\circ$  dependiendo del instrumento usado para obtener los datos. La intensidad de los picos de XRPD descritos en las tablas 1 a 2 puede variar en un 10 %.

10 Forma 1

En una realización, una forma cristalina individual, la forma 1, del compuesto 2 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) mostrado en la figura 1 y los datos mostrados en la tabla 1, obtenidos usando radiación CuK $\alpha$ . En una realización particular, el polimorfo puede estar caracterizado por uno o más de los picos tomados a partir de la figura 1, tal como se muestra en la tabla 1. Por ejemplo, el polimorfo puede estar caracterizado por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la tabla 1.

20 Tabla 1

Ángulo 2-theta ( $^\circ$ )	Intensidad (%)
8,6	90,3
13,2	60,0
15,6	85,5
18,5	72,5
19,6	31,5
20,6	71,6
21,6	100,0
26,4	64,2
27,3	45,6

En otra realización, la forma 1 puede estar caracterizada por los picos identificados a los ángulos  $2\theta$  de 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 y 26,4 $^\circ$ . En otra realización, la forma 1 puede estar caracterizada por los picos identificados a los ángulos  $2\theta$  de 8,6, 15,6, 18,5 y 21,6 $^\circ$ .

25 En otra realización, la forma 1 puede estar caracterizada por el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 2. El gráfico de DSC representa gráficamente el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de velocidad de temperatura de aproximadamente 10  $^\circ\text{C}/\text{min}$ . El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con una temperatura de inicio de aproximadamente 140,1  $^\circ\text{C}$  con una fusión a aproximadamente 149,9  $^\circ\text{C}$ .

30 En otra realización, la forma 1 puede estar caracterizada por el análisis termogravimétrico (TGA) mostrado en la figura 3. El perfil de TGA representa gráficamente el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de velocidad de temperatura de aproximadamente 10  $^\circ\text{C}/\text{min}$ . La pérdida de peso representa una pérdida de aproximadamente el 0,44 % del peso de la muestra a medida que se cambia la temperatura desde aproximadamente 29,0  $^\circ\text{C}$  hasta 125,0  $^\circ\text{C}$ .

35 Forma 2

40 En una realización, una forma cristalina individual, la forma 2, del compuesto 2 se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) mostrado en la figura 4 y los datos mostrados en la tabla 2, obtenidos usando radiación CuK $\alpha$ . En una realización particular, el polimorfo puede estar caracterizado por uno o más de los picos tomados a partir de la figura 4, tal como se muestra en la tabla 2. Por ejemplo, el polimorfo puede estar caracterizado por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o diez de los picos mostrados en la tabla 2.

Tabla 2

Ángulo 2-theta (°)	Intensidad (%)
9,8	85,6
11,6	100,0
14,9	11,4
16,5	15,3
19,6	75,2
20,1	7,3
22,5	32,6
23,0	69,4
25,0	8,9
31,4	22,0

En otra realización, la forma 2 puede estar caracterizada por los picos identificados a los ángulos 2θ de 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0 y 31,4°. En otra realización, la forma 2 puede estar caracterizada por los picos identificados a los ángulos 2θ de 9,8, 11,6, 19,6 y 23,0°.

5 En otra realización, la forma 2 puede estar caracterizada por el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 5. El gráfico de DSC representa gráficamente el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de velocidad de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con una temperatura de inicio de aproximadamente 62,7 °C con una fusión a aproximadamente 72,5 °C y una transición endotérmica con una temperatura de inicio de aproximadamente 145,6 °C con una fusión a aproximadamente 153,6 °C.

10 15 En otra realización, la forma 2 puede estar caracterizada por el análisis termogravimétrico (TGA) mostrado en la figura 6. El perfil de TGA representa gráficamente el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de velocidad de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. La pérdida de peso representa una pérdida de aproximadamente el 0,57 % del peso de la muestra a medida que se cambia la temperatura desde aproximadamente 29,3 °C hasta 170,3 °C.

20 25 30 35 Otras realizaciones se refieren a una forma cristalina individual del compuesto 2 caracterizada por una combinación de las características mencionadas anteriormente de cualquiera de las formas cristalinas individuales comentadas en el presente documento. La caracterización puede ser mediante cualquier combinación de uno o más de XRPD, TGA y DSC descritos para un polimorfo particular. Por ejemplo, la forma cristalina individual del compuesto 2 puede estar caracterizada por cualquier combinación de los resultados de XRPD con respecto a la posición de los picos principales en un barrido de XRPD; y/o cualquier combinación de uno o más de los parámetros derivados de los datos obtenidos a partir de un barrido de XRPD. La forma cristalina individual del compuesto 2 también puede estar caracterizada por determinaciones de TGA de la pérdida de peso asociada con una muestra a lo largo de un intervalo de temperatura designado; y/o la temperatura a la que comienza una transición de pérdida de peso particular. Las determinaciones de DSC de la temperatura asociada con el flujo de calor máximo durante una transición de flujo de calor y/o la temperatura a la que una muestra comienza a experimentar una transición de flujo de calor también pueden caracterizar la forma cristalina. El cambio de peso en una muestra y/o el cambio en la sorción/desorción de agua por molécula del compuesto 2 tal como se determina mediante mediciones de sorción/desorción de agua a lo largo de un intervalo de humedad relativa (por ejemplo, del 0 % al 90 %) también pueden caracterizar una forma cristalina individual del compuesto 2.

#### Composiciones y vías de administración

40 En una realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto 2 y un excipiente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto 2 y un excipiente es para administración oral. En una realización, el excipiente es un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un agente humectante, un estabilizador, un deslizante y/o un lubricante.

45 En una realización, la composición farmacéutica comprende citarabina y un diluyente o disolvente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende citarabina y un diluyente o disolvente es para inyección intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica comprende daunorrubricina y un diluyente o disolvente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende daunorrubricina y un diluyente o disolvente es para inyección intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica comprende idarrubicina y un diluyente o disolvente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende idarrubicina y un diluyente o disolvente es para inyección intravenosa.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende mitoxantrona y un diluyente o disolvente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende mitoxantrona y un diluyente o disolvente es para inyección intravenosa.

10 En una realización, la composición farmacéutica comprende etopósido y un diluyente o disolvente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende etopósido y un diluyente o disolvente es para inyección intravenosa.

15 Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- $\alpha$ -tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sódico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como ciclodextrina  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar la administración del compuesto 2 descrito en el presente documento.

20

25

30 En una realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto 2 y un excipiente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto 2 y un excipiente es para administración oral. En una realización, el excipiente es un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un agente humectante, un estabilizador, un deslizante o un lubricante.

35 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, vía parenteral, mediante pulverización por inhalación, vía tópica, vía rectal, vía nasal, vía bucal, vía vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración por inyección. En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable y no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración.

40

45 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva y el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Para los propósitos de formulación también pueden usarse otros tensioactivos habitualmente usados, tales como Tween o Span y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas u otras.

50

55

60 Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formas de dosificación orales sólidas que son comprimidos o cápsulas. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido que comprende el compuesto 2. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido que comprende el compuesto 2. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula que comprende el compuesto 2. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula que comprende el compuesto 2. En determinadas realizaciones, los comprimidos o las cápsulas proporcionados en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más

excipientes, tales como, por ejemplo, deslizantes, diluyentes, lubricantes, colorantes, disgregantes, agentes de granulación, agentes aglutinantes, polímeros y agentes de recubrimiento. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido de liberación inmediata. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido de liberación controlada que libera el principio farmacéutico activo (API), por ejemplo, sustancialmente en el estómago. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina dura. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina blanda. En determinadas realizaciones, la cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata o controlada que libera el API, por ejemplo, sustancialmente en el estómago. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido de disgregación rápida que se disuelve sustancialmente en la boca después de la administración. En determinadas realizaciones, las realizaciones en el presente documento abarcan el uso del compuesto 2 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia maligna, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, en el que la composición se prepara para administración oral. En determinadas realizaciones, las realizaciones en el presente documento abarcan el uso del compuesto 2 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia maligna, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, en el que la composición se prepara para administración oral.

En determinadas realizaciones, las realizaciones en el presente documento abarcan el uso de citarabina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona y/o etopósido para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia maligna, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, en el que la composición se prepara para administración intravenosa.

Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o indicado. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como infusión continua. Tal administración puede usarse como terapia prolongada o breve. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual varía dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contiene desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 95 % de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 80 % de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis inferiores o superiores a las mencionadas anteriormente. Las pautas posológicas y los régimenes de tratamiento específicos para cualquier sujeto particular dependen de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o los síntomas y el juicio del médico responsable.

Tras la mejora de la afección de un sujeto, puede administrarse, si es necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación proporcionado en el presente documento. Posteriormente, en función de los síntomas, puede reducirse la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, hasta un nivel en el que se conserva el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado hasta un nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas de la enfermedad.

Dispersiones sólidas del compuesto 2

En una determinada realización, el compuesto 2 se administra en composiciones que comprenden el compuesto 2 y uno o más polímero(s) como parte de una dispersión sólida (por ejemplo, una dispersión sólida amorfa). En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende el compuesto 2 y uno o más polímero(s). En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende el compuesto 2, uno o más polímero(s) y uno o más tensioactivo(s). En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende el compuesto 2 y un polímero. En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende el compuesto 2, un polímero y un tensioactivo.

En una determinada realización, las dispersiones sólidas proporcionadas en el presente documento que comprenden el compuesto 2 potencian la solubilidad del compuesto 2 con respecto a una forma cristalina pura del compuesto 2 (por ejemplo, la forma 1 o la forma 2) y, por tanto, proporcionan una exposición mejorada tras la dosificación oral de la dispersión sólida a un sujeto. En una realización, la dispersión sólida comprende el compuesto 2, uno o más polímero(s) y opcionalmente uno o más tensioactivo(s) potenciador(es) de la solubilidad.

Por ejemplo, la solubilidad en agua de la forma 1 es de aproximadamente 0,025 mg/ml a aproximadamente 0,035 mg/ml y la solubilidad en agua de la forma 2 es de aproximadamente 0,008 mg/ml a aproximadamente 0,010 mg/ml.

La forma 2 tiene una solubilidad de aproximadamente 0,018 mg/ml en líquido intestinal simulado en ayunas (FASSIF) a un pH de 6,1 a las 4 horas. En comparación, las dispersiones amorfas secadas por pulverización tienen una solubilidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,50 mg/ml en FASSIF a las 3 horas.

5 En algunas realizaciones, la dispersión sólida muestra una exposición del compuesto 2 de al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % mayor, cuando se administra a un sujeto en comparación con la administración de compuesto 2 amorfó *in situ*. En algunas realizaciones, la dispersión sólida muestra una exposición del compuesto 2 de al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % mayor, cuando se administra a un sujeto en comparación con la administración de compuesto 2 cristalino puro.

10

15

En estudios farmacocinéticos de rata y mono, se observa una modesta mejora de la exposición tras la administración de formas de dosificación orales de dispersión sólida en comparación con lo que muestra la dosificación amorfa *in situ*. Por ejemplo, una dispersión sólida que contiene el 50 % p/p de compuesto 2 y el 20 % 50 % p/p de polí(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP) tiene aproximadamente el doble de exposición en comparación con el compuesto 2 amorfó *in situ* en ratas Sprague Dawley macho. No hay ninguna diferencia significativa en la exposición entre una dispersión sólida que contiene el 70 % p/p de compuesto 2 y el 30 % p/p de forma de dosificación oral en comparación con el compuesto 2 amorfó *in situ*. En macacos cangrejeros macho, la exposición de una dispersión sólida que contiene el 50 % p/p de compuesto 2 y el 50 % p/p de acetato-succinato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCAS), también conocido como acetato-succinato de hipromelosa, no muestra ninguna diferencia significativa en comparación con el compuesto 2 amorfó *in situ*. De manera similar, una dispersión sólida que contiene el 50 % p/p de compuesto 2 y el 50 % p/p de ftalato de hidroxipropilmelcelulosa (ftalato de HPMC), también conocido como ftalato de hipromelosa, no muestra ninguna diferencia significativa en comparación con el compuesto 2 amorfó *in situ*. Aunque habitualmente se usan compuestos terapéuticos amorfos *in situ* para la dosificación en estudios con animales, no son formas de dosificación adecuadas para la dosificación en seres humanos.

20

25

30

35

Tal como se describe en el estudio farmacocinético de rata del ejemplo 4, se mejora la exposición del compuesto 2 cuando se administran formas de dosificación de dispersión sólida en comparación con la forma 2 del compuesto 2 cristalino puro.

40 En algunas realizaciones, al menos una porción del compuesto 2 en la dispersión sólida está en el estado amorfó (por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %). En otras realizaciones, la dispersión sólida está sustancialmente libre de compuesto 2 cristalino.

45 En algunas realizaciones, la composición es una dispersión sólida amorfa (por ejemplo, secada por pulverización) que comprende el compuesto 2 y un polímero. La dispersión sólida amorfa puede incluir, por ejemplo, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 15 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 % o menos de aproximadamente el 1 % de compuesto 2 cristalino, por ejemplo, estar sustancialmente libre de compuesto 2 cristalino.

50

55

En una realización, la dispersión sólida muestra un nivel predeterminado de estabilidad física y/o química. Por ejemplo, la dispersión sólida conserva aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99 % de compuesto 2 amorfó, cuando se almacena a 25 °C en un recipiente hermético al agua cerrado, por ejemplo, un vial de vidrio de color ámbar, un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) o bolsas dobles de polietileno con atadura retorcida de nailon colocadas en un recipiente de HDPE con desecante.

60

65 En algunas realizaciones, el polímero aumenta la estabilidad química o física (por ejemplo, tal como se mide mediante un calorímetro diferencial de barrido modulado) del compuesto 2, cuando se almacena (por ejemplo, a 2-8 °C, por ejemplo, a 4 °C o a temperatura ambiente) en al menos aproximadamente el 10 % (por ejemplo, en al menos aproximadamente el 20 %, en al menos aproximadamente el 30 %, en al menos aproximadamente el 40 %, en al menos aproximadamente el 50 %, en al menos aproximadamente el 60 %, en al menos aproximadamente el 70 %, en al menos aproximadamente el 80 % o en al menos aproximadamente el 90 %) en

comparación con el compuesto 2 amorfos sin estar en presencia del polímero.

Una dispersión sólida muestra generalmente una temperatura de transición vítreo cuando la dispersión realiza una transición de un sólido vítreo a una composición similar al caucho. En general, cuanto más alta es la

5 temperatura de transición vítreo, mayor es la estabilidad física de la dispersión. La existencia de una temperatura  
10 de transición vítreo indica generalmente que al menos una gran porción de la composición (por ejemplo, dispersión) está en un estado amorfos. La temperatura de transición vítreo (Tg) de una dispersión sólida adecuada para aplicaciones farmacéuticas es generalmente de al menos aproximadamente 50 °C. En algunas  
15 realizaciones, se prefieren temperaturas más altas. Por tanto, en algunas realizaciones, una dispersión sólida  
20 dada a conocer en el presente documento tiene una Tg de al menos aproximadamente 100 °C (por ejemplo, al menos aproximadamente 100 °C, al menos aproximadamente 105 °C, al menos aproximadamente 110 °C, al menos aproximadamente 115 °C, al menos aproximadamente 120 °C, al menos aproximadamente 125 °C, al menos aproximadamente 130 °C, al menos aproximadamente 135 °C, al menos aproximadamente 140 °C, al menos aproximadamente 150 °C, al menos aproximadamente 160 °C, al menos aproximadamente 170 °C, al  
25 menos aproximadamente 175 °C, al menos aproximadamente 180 °C o al menos aproximadamente 190 °C). En algunas realizaciones, la Tg es de hasta aproximadamente 200 °C. En algunas realizaciones, la Tg es de hasta  
30 aproximadamente 130 °C (por ejemplo, al menos aproximadamente 110 °C, al menos aproximadamente 111 °C, al menos aproximadamente 112 °C, al menos aproximadamente 113 °C, al menos aproximadamente 114 °C, al menos aproximadamente 115 °C, al menos aproximadamente 116 °C, al menos aproximadamente 117 °C, al menos aproximadamente 118 °C, al menos aproximadamente 119 °C, al menos aproximadamente 120 °C, al menos aproximadamente 121 °C, al menos aproximadamente 122 °C, al menos aproximadamente 123 °C, al menos aproximadamente 124 °C, al menos aproximadamente 125 °C, al menos aproximadamente 1216 °C, al menos aproximadamente 127 °C, al menos aproximadamente 128 °C, al menos aproximadamente 129 °C o al menos aproximadamente 130 °C). A menos que se indique lo contrario, las temperaturas de transición vítreas dadas a conocer en el presente documento se miden en condiciones secas.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una temperatura de transición vítreo más alta que la temperatura de transición vítreo del compuesto 2 amorfos sin estar en presencia del/de los polímero(s). En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una tasa de relajación que es más baja que la tasa de relajación del compuesto 2 amorfos sin estar en presencia del/de los polímero(s).

35 Los ejemplos de polímeros en la dispersión sólida incluyen derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también conocida como hipromelosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) también conocido como ftalato de hipromelosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) también conocido como acetato-succinato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC)), etilcelulosa, o acetato-ftalato de celulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG); poli(alcoholes vinílicos) (PVA); polí(ésteres de vinilo) tales como poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP); acrilatos tales como polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, ciclodextrina beta); poli(D,L-lactida) (PLA), poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA); y copolímeros y derivados de los mismos, incluyendo, por ejemplo, polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), polivinilcaprolactama-polivinilo y copolímero de acetato-polietilenglicol, copolímero de acrilato de metilo/ácido metacrílico; Soluplus; copovidona; y mezclas de los mismos.

45 En algunas realizaciones, la dispersión sólida incluye un polímero soluble en agua. En algunas realizaciones, la dispersión sólida incluye un polímero parcialmente soluble en agua. En algunas realizaciones, el polímero es un polímero de celulosa.

50 En algunas realizaciones, el polímero es HPMCAS (por ejemplo, HPMCAS de diferentes calidades: HPMCAS-M, HPMCAS-MG o HPMCAS-HG). En algunas realizaciones, el polímero es PVAP. En algunas realizaciones, el polímero es HPMC (por ejemplo, HPMC de diferentes calidades: HPMC60SH50, HPMCE50 o HPMCE15). En algunas realizaciones, el polímero es HPMCP (por ejemplo, HPMCP de diferentes calidades: por ejemplo, HPMCP-HP55).

55 En algunas realizaciones, el polímero es un polímero entérico dependiente del pH. Tales polímeros entéricos dependientes del pH incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa (CAP)), HPMCP, HPMCAS, carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de la misma (por ejemplo, una sal de sodio tal como (CMC-Na)); acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP) y acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP), polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit S), o mezclas de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el polímero es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), también conocido como acetato-succinato de hipromelosa, por ejemplo, HPMCAS-HG.

65 En otra realización, el/los polímero(s) es/son un polímero reticulado insoluble, por ejemplo, una polivinilpirrolidona (por ejemplo, crospovidona). En otra realización, el/los polímero(s) es/son polivinilpirrolidona (PVP).



HPMCAS-MG o HPMCAS-HG o u otros calidades tales como LF, MF, HF o LG) o PVAP. En otra realización, la dispersión sólida incluye aproximadamente el 50 % p/p de compuesto 2 y aproximadamente el 50 % p/p de HPMCAS.

5 En algunas realizaciones, la dispersión sólida también incluye un tensioactivo o una sustancia farmacéuticamente aceptable inerte. Los ejemplos de tensioactivos en la dispersión sólida incluyen laurilsulfato de sodio (SLS), vitamina E o un derivado de la misma (por ejemplo, vitamina E TPGS), docusato de sodio, dodecilsulfato de sodio, polisorbatos (tales como Tween 20 y Tween 80), poloxámeros (tales como poloxámero 335 y poloxámero 407), monoleato de glicerilo, Span 65, Span 25, Capryol 90, copolímeros de Pluronic (por ejemplo, Pluronic F108, Pluronic P-123), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el tensioactivo es SLS. En algunas realizaciones, el tensioactivo es vitamina E o un derivado de la misma (por ejemplo, vitamina E TPGS).

10 En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en la dispersión sólida en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1 % p/p hasta aproximadamente el 10 % p/p, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 2 % p/p, o desde aproximadamente el 1 % p/p hasta aproximadamente el 3 % p/p, o desde aproximadamente el 1 % p/p hasta aproximadamente el 4 % p/p, o desde aproximadamente el 1 % p/p hasta aproximadamente el 5 % p/p. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en la dispersión sólida en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p, aproximadamente el 0,2 % p/p,

15 20 aproximadamente el 0,3 % p/p, aproximadamente el 0,4 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,6 % p/p, aproximadamente el 0,7 % p/p, aproximadamente el 0,8 % p/p, aproximadamente el 0,9 % p/p o aproximadamente el 1 % p/p. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en la dispersión sólida en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2,5 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 4,5 % p/p o aproximadamente el 5 % p/p.

25

#### Procedimientos para la preparación de dispersiones sólidas

30 En algunas realizaciones, la dispersión sólida puede prepararse según un procedimiento descrito en el presente documento. En general, los métodos que podrían usarse incluyen los que implican la eliminación rápida del disolvente o la mezcla de disolventes a partir de una mezcla o el enfriamiento de una muestra fundida. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, evaporación rotativa, secado por congelación (es decir, liofilización), secado al vacío, solidificación en estado fundido y extrusión en estado fundido. Una realización de esta divulgación implica la dispersión sólida obtenida mediante secado por pulverización. En una realización, el producto obtenido mediante secado por pulverización se seca para eliminar el disolvente o la mezcla de disolventes.

35

40 Las preparaciones dadas a conocer en el presente documento, por ejemplo, una composición farmacéutica, pueden obtenerse mediante secado por pulverización de una mezcla que comprende el compuesto 2, uno o más polímero(s) y un disolvente o una mezcla de disolventes apropiado. El secado por pulverización implica la atomización de una mezcla líquida que contiene, por ejemplo, un sólido y un disolvente o una mezcla de disolventes y la eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes. El disolvente o la mezcla de disolventes también puede contener un disolvente no volátil, tal como ácido acético glacial. La atomización puede realizarse, por ejemplo, a través de una boquilla de dos fluidos o de presión o electrosónica o en un disco rotatorio.

45

50 El secado por pulverización convierte una alimentación líquida en una forma particulada seca. El secado por pulverización implica generalmente la atomización de una disolución de alimentación líquida en una pulverización de gotitas y la puesta en contacto de las gotitas con aire o gas caliente en una cámara de secado. Las pulverizaciones se producen generalmente mediante atomizadores o bien giratorios (de rueda) o bien de boquilla. La evaporación de la humedad a partir de las gotitas y la formación de partículas secas tienen lugar en condiciones controladas de temperatura y flujo de aire.

55 Opcionalmente, puede usarse un procedimiento de secado secundario tal como secado en lecho fluidizado o secado al vacío para reducir los disolventes residuales (y otros aditivos, tales como el ácido acético glacial) hasta niveles farmacéuticamente aceptables. Normalmente, el secado por pulverización implica poner en contacto una suspensión o disolución líquida altamente dispersa (por ejemplo, disolución atomizada) y un volumen suficiente de aire o gas caliente (por ejemplo, nitrógeno, por ejemplo, nitrógeno puro) para producir la evaporación y el secado de las gotitas líquidas. La preparación que va a secarse por pulverización puede ser cualquier disolución, suspensión gruesa, suspensión espesa, dispersión coloidal o pasta que pueda atomizarse usando el aparato de secado por pulverización seleccionado. En un procedimiento convencional, la preparación se pulveriza en una corriente de aire filtrado templado (o en gas, por ejemplo, nitrógeno) que evapora el disolvente y transporta el producto seco a un colector (por ejemplo, un ciclón). El aire o gas gastado se expulsa entonces con el disolvente (o la mezcla de disolventes, incluyendo cualquier aditivo tal como el ácido acético glacial) (por ejemplo, luego se filtra) o, alternativamente, el aire o gas gastado se envía a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el disolvente o la mezcla de disolventes. Por ejemplo, si se usa un gas (por ejemplo, nitrógeno), entonces, opcionalmente, el gas se recicla, se calienta nuevamente y se devuelve a la unidad en un sistema de

60

65

bucle cerrado. Pueden usarse tipos de aparato disponibles comercialmente para llevar a cabo el secado por pulverización. Por ejemplo, los secadores por pulverización comerciales son fabricados por Buchi Ltd. y Niro (por ejemplo, la línea PSD de secadores por pulverización fabricados por Niro).

5 El secado por pulverización emplea normalmente cargas de sólidos de material de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 30 % o hasta aproximadamente el 50 % (es decir, compuesto terapéuticamente activo y excipientes), preferiblemente al menos aproximadamente 10 %. En algunas realizaciones, cargas de sólidos de menos del 10 % pueden dar como resultado rendimientos deficientes y tiempos de ejecución inaceptablemente largos. En general, el límite superior de las cargas de sólidos está regido por la viscosidad (por ejemplo, la capacidad de bombeo) de la disolución resultante y la solubilidad de los componentes en la disolución. Generalmente, la viscosidad de la disolución puede determinar el tamaño de la partícula en el producto de polvo resultante.

10

15 Pueden encontrarse técnicas y métodos para el secado por pulverización en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6<sup>a</sup> ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); y Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). En general, el secado por pulverización se lleva a cabo con una temperatura de entrada de desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 200 °C, por ejemplo, desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 150 °C, preferiblemente desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 60 °C, desde aproximadamente 50 °C  
20 hasta aproximadamente 55 °C o desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 110 °C, por ejemplo, aproximadamente 90 °C. El secado por pulverización se lleva a cabo generalmente con una temperatura de salida de desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 100 °C, por ejemplo, desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 30 °C (por ejemplo, aproximadamente 26 °C), desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 50 °C, desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 65 °C, por ejemplo,  
25 desde aproximadamente 56 °C hasta aproximadamente 58 °C.

30 La eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes puede requerir una etapa de secado posterior, tal como secado en bandeja, secado en lecho fluido (por ejemplo, desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 °C), secado al vacío, secado en microondas, secado en tambor giratorio o secado al vacío biconico (por ejemplo, desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C).

En una realización, el secado por pulverización es secado por pulverización en lecho fluidizado (FSD). Las etapas en el FSD pueden incluir, por ejemplo: preparar una disolución de alimentación líquida (por ejemplo, que contiene el compuesto 2 y opcionalmente un(os) polímero(s) y/o tensioactivo(s), disueltos o suspendidos en disolvente(s)); atomizar (por ejemplo, con una boquilla de presión, un disco o atomizador giratorio, una boquilla de dos fluidos u otros métodos de atomización) la disolución de alimentación tras su suministro a la cámara de secado de un secador por pulverización, por ejemplo, que funciona en modo FSD; secar la disolución de alimentación en la cámara de secado con aire calentado o un gas calentado (por ejemplo, nitrógeno) para obtener un producto, en el que se separan las partículas más grandes de producto, por ejemplo, se extraen, mientras una corriente de aire o gas lleva las partículas finas a la parte superior de la cámara de secado (por ejemplo, mediante convección natural) y a un ciclón y reintroducir las partículas finas en la cámara de secado (por ejemplo, en la parte superior de la cámara de secado o axialmente en la parte central de la cámara), en el que las partículas finas reintroducidas pueden aglomerarse con producto recién formado para generar un producto aglomerado, en el que si el producto aglomerado es lo suficientemente grande, se separará, si no es lo suficientemente grande como para separarse, el producto aglomerado se llevará por convección a la parte superior de la cámara y al ciclón y se reintroducirá en la cámara. Este procedimiento se repite hasta que se forma un producto aglomerado que es lo suficientemente grande como para extraerse. Las partículas finas pueden reintroducirse desde el ciclón a la cámara de secado a través de una tubería de alimentación.

50 En algunas realizaciones, más que secar la disolución de alimentación con aire calentado o un gas calentado, la disolución de alimentación puede solidificarse por pulverización en su lugar, por ejemplo, la cámara está a temperatura ambiente (por ejemplo,  $21\pm4$  °C) o está enfriada, por ejemplo, se usa gas enfriado (por ejemplo, nitrógeno) para el procedimiento.

55 El FSD puede incluir además recoger el producto aglomerado en una primera cámara de fluidización; que puede ir seguido de descargar el producto aglomerado a partir de la primera cámara de fluidización a una segunda cámara de fluidización, en la que puede producirse un procedimiento de secado posterior.

60 El producto aglomerado (por ejemplo, que se separa en la cámara de secado) puede transferirse entonces desde la segunda cámara de fluidización a una tercera cámara de fluidización, en la que se enfria el producto aglomerado. El producto aglomerado (por ejemplo, una dispersión sólida de un compuesto amorfo) puede procesarse entonces de manera adicional. Por ejemplo, el producto puede comprimirse directamente. El producto puede combinarse opcionalmente con un tensioactivo, un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, antes de la compresión directa. El producto puede procesarse opcionalmente de manera adicional, por ejemplo, molerse, granularse, combinarse y/o mezclarse con un granulado en estado fundido, un tensioactivo, un excipiente y/o un portador farmacéuticamente aceptable.

65

El FSD puede realizarse en un secador por pulverización comercial que funciona en modo de secador por pulverización de lecho fluidizado (modo FSD). El FSD puede lograrse o bien en modo de ciclo abierto o bien en modo de ciclo cerrado (por ejemplo, se recicla el gas de secado, por ejemplo, nitrógeno). Los ejemplos de secadores por pulverización adecuados para su uso en el FSD incluyen secadores de Niro (por ejemplo, la línea PSD de secadores por pulverización fabricados por Niro: PHARMASD™; secadores de la línea SD o Chemical). El FSD también puede realizarse esencialmente en cualquier secador por pulverización que esté configurado para permitir la reintroducción de partículas finas en la cámara de secado.

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

El secado posterior adicional, por ejemplo, en un secador de vacío o de lecho fluidizado o un secador posterior de doble cono o bicónico o un secador de tambor, puede realizarse si es necesario/aplicable para eliminar disolventes adicionales. En algunas realizaciones, se realiza una etapa de secado posterior.

Para eliminar el disolvente o la mezcla de disolventes, pueden aplicarse secado al vacío, secado por pulverización, secado por pulverización en lecho fluidizado, secado en bandeja, liofilización, secado en evaporador rotativo y otros procedimientos de secado. La aplicación de cualquiera de estos métodos usando parámetros de procesamiento apropiados, según esta divulgación, proporcionaría el compuesto 2 en un estado amorfo en el producto de dispersión sólida final. Tras el uso de condiciones apropiadas (por ejemplo, bajas temperaturas de salida en el secador por pulverización, uso de disolventes de bajo punto de ebullición, uso de gas calentado) que dan como resultado una dispersión, por ejemplo, un polvo, con propiedades deseadas (por ejemplo, mediana del tamaño de partícula (d50) de 40-200 micrómetros, por ejemplo, 40-150 micrómetros, densidad aparente del polvo de >0,2 g/ml (por ejemplo, de 0,2 a 0,5 g/ml) o >0,25 g/ml, fluidez del polvo mejorada (por ejemplo, bajas fuerzas de cohesión, baja fricción interna entre partículas); y/o polvo seco con bajo contenido de IVO (impurezas volátiles orgánicas), por ejemplo, por debajo de los límites de la ICH y/o las especificaciones del usuario), la dispersión puede comprimirse directamente para dar una forma de dosificación.

En algunas realizaciones, la temperatura de entrada es de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C, por ejemplo, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 150 °C, entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 100 °C, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 95 °C, entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 85 °C, entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C, entre aproximadamente 85 °C y aproximadamente 95 °C o entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 85 °C.

En algunas realizaciones, la temperatura de salida es de entre aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente USP (por ejemplo, 21±4 °C)) y aproximadamente 80 °C, por ejemplo, entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 75 °C, entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 65 °C, entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 65 °C, entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C, entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 45 °C, entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 40 °C o entre aproximadamente 37 °C y aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, las consignas de temperatura de los lechos fluidizados (seleccionándose la temperatura para cada lecho independientemente de la temperatura seleccionada para otro lecho) son de entre aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente USP (por ejemplo, 21±4 °C)) y aproximadamente 100 °C, por ejemplo, entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 95 °C, entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 90 °C, entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 85 °C, entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 95 °C o entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 95 °C.

El FSD puede realizarse sobre una mezcla que contiene el compuesto 2. Por ejemplo, el FSD puede realizarse sobre una mezcla que contiene el compuesto 2 y uno o más polímero(s) y opcionalmente uno o más tensioactivo(s) y opcionalmente uno o más excipientes(s) adicional(es) para obtener una dispersión sólida de compuesto 2 amorfo de la misma, por ejemplo, que puede comprimirse directamente para dar una forma de dosificación oral (por ejemplo, un comprimido). Alternativamente, la dispersión puede combinarse con uno o más excipientes antes de la compresión.

En una realización, el procedimiento para preparar una dispersión sólida del compuesto 2 comprende:

a) formar una mezcla del compuesto 2, uno o más polímero(s) y uno o más disolvente(s); y

b) eliminar rápidamente el/los disolvente(s) a partir de la disolución para formar una dispersión amorfa sólida que comprende el compuesto 2 y el uno o más polímero(s). El uno o más polímero(s) y el uno o más disolvente(s) pueden ser cualesquiera de los dados a conocer en el presente documento.

En algunas realizaciones, el disolvente se elimina mediante secado por pulverización. En algunas realizaciones, la dispersión sólida se seca en bandeja usando un secador de bandeja por convección. En algunas realizaciones, la dispersión sólida se tamiza.

En una realización, el compuesto 2 es cristalino. En otra realización, el compuesto 2 es amorfo.

5 Tal como apreciaría un experto en la técnica, puede realizarse secado por pulverización y a menudo se realiza en presencia de un gas inerte tal como nitrógeno. En determinadas realizaciones, los procedimientos que implican secado por pulverización pueden realizarse en presencia de un fluido supercrítico que implica dióxido de carbono o una mezcla que incluye dióxido de carbono.

10 En otra realización, el procedimiento para preparar una dispersión sólida del compuesto 2 comprende:

10 a) formar una mezcla del compuesto 2, un polímero y un disolvente; y

15 b) secar por pulverización la mezcla para formar una dispersión sólida que comprende el compuesto 2 y el polímero.

15 Opcionalmente pueden realizarse secado posterior y/o pulido de la dispersión secada por pulverización en húmedo hasta por debajo de las especificaciones de la ICH o las proporcionadas para disolventes residuales.

20 Estos procedimientos pueden usarse para preparar las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento. Las cantidades y las características de los componentes usados en los procedimientos pueden ser tal como se dan a conocer en el presente documento.

25 En algunas realizaciones, el disolvente comprende uno o más disolvente(s) volátil(es) para disolver o suspender el compuesto 2 y el/los polímero(s). En algunas realizaciones, el uno o más disolvente(s) disuelve(n) completamente el compuesto 2 y el/los polímero(s).

30 En algunas realizaciones, el uno o más disolvente(s) es/son un disolvente volátil (por ejemplo, cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, cloroformo, tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de los mismos). Los ejemplos de disolventes volátiles adecuados incluyen los que disuelven o suspenden el compuesto terapéuticamente activo, o bien solo o bien en combinación con otro codisolvente. En algunas realizaciones, el/los disolvente(s) disuelve(n) completamente el compuesto terapéuticamente activo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol.

35 En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente no volátil (por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido acético glacial, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o agua). En algunas realizaciones, un disolvente no volátil es un componente en un sistema de disolventes. Por ejemplo, el disolvente no volátil está presente como componente en un disolvente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 % p/p (por ejemplo, desde aproximadamente el 3 % p/p hasta aproximadamente el 15 % p/p, desde aproximadamente el 4 % p/p hasta aproximadamente el 12 % p/p o desde aproximadamente el 5 % p/p hasta aproximadamente el 10 % p/p).

40 En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de disolventes. Por ejemplo, el disolvente puede incluir desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 30 % de acetona y desde aproximadamente el 70 % hasta aproximadamente el 100 % de metanol, o el disolvente puede incluir desde aproximadamente el 0 % hasta aproximadamente el 40 % de acetona y desde aproximadamente el 60 % hasta aproximadamente el 100 % de metanol. Otras razones de metanol con respecto a acetona a modo de ejemplo incluyen 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 y 50:50.

45 En algunas realizaciones, el disolvente es una combinación de disolventes que incluye al menos un disolvente no volátil. Por ejemplo, el disolvente es una combinación de componentes que incluye tanto un disolvente volátil como un disolvente no volátil. En algunas realizaciones, el sistema de disolventes es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como metanol y acetona con un disolvente no volátil tal como ácido acético glacial. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 80 % de metanol, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 35 % de acetona y desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 % de ácido acético glacial (por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 70 % de metanol, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 30 % de acetona y desde aproximadamente el 3 % hasta aproximadamente el 12 % de ácido acético glacial).

50 En algunas realizaciones, el sistema de disolventes es una combinación de un disolvente o una combinación de disolventes volátiles tales como metanol y acetona con un disolvente no volátil tal como agua. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende desde aproximadamente el 40 % hasta aproximadamente el 80 % de metanol, desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 35 % de acetona y desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 15 % de agua (por ejemplo, desde aproximadamente el 50 % hasta aproximadamente el 70 % de metanol, desde aproximadamente el 25 % hasta aproximadamente el 30 % de acetona y desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 5 % de agua).

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la dispersión sólida pueden prepararse mediante un procedimiento descrito en el presente documento. Por ejemplo, una dispersión sólida de: (a) compuesto 2 y (b) uno o más polímero(s), y opcionalmente uno o más tensioactivo(s) y opcionalmente uno o más excipiente(s) adicional(es).

A. Composiciones farmacéuticas que contienen dispersiones sólidas del compuesto 2

En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una dispersión sólida que comprende el compuesto 2 y un polímero; y (b) uno o más portador(es) farmacéuticamente aceptable(s). Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables son cargas, disgregantes, agentes humectantes, deslizantes y lubricantes.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación directamente comprimida del compuesto 2.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye una carga. La carga puede ser, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, etilcelulosa, sorbitol, almidón, sacarosa, fosfato de calcio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, isomalt o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la carga es celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, la carga está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 10 % p/p y el 50 % p/p (por ejemplo, entre aproximadamente el 15 % p/p y aproximadamente el 45 % p/p; entre aproximadamente el 20 % p/p y aproximadamente el 40 % p/p; entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p; o entre aproximadamente el 28 % p/p y aproximadamente el 32 % p/p). En algunas realizaciones, la carga está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de desde aproximadamente el 20 % p/p hasta aproximadamente el 35 % p/p, por ejemplo, desde aproximadamente el 25 % p/p hasta aproximadamente el 34 % p/p, o desde aproximadamente el 26 % p/p hasta aproximadamente el 33 % p/p, o desde aproximadamente el 27 % p/p hasta aproximadamente el 32 % p/p, por ejemplo, aproximadamente el 28 % p/p, aproximadamente el 28,5 % p/p, aproximadamente el 29 % p/p, aproximadamente el 29,5 % p/p, aproximadamente el 30 % p/p, aproximadamente el 30,5 % p/p, aproximadamente el 31 % p/p o aproximadamente el 31,5 % p/p. En algunas realizaciones, la carga está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 29 % p/p, aproximadamente el 29,1 % p/p, aproximadamente el 29,2 % p/p, aproximadamente el 29,3 % p/p, aproximadamente el 29,4 % p/p, aproximadamente el 29,5 % p/p, aproximadamente el 29,6 % p/p, aproximadamente el 29,7 % p/p, aproximadamente el 29,8 % p/p, aproximadamente el 29,9 % p/p o aproximadamente el 30 % p/p. En algunas realizaciones, la carga está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p. En algunas realizaciones, la carga está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 29,5 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye un disgregante. El disgregante puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, celulosa en polvo, silicato de calcio, crospovidona, alginato de calcio, metilcelulosa, quitosano, carboxilmetylcelulosa, croscarmelosa de sodio, carboximetyl-almidón, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disgregante es croscarmelosa de sodio.

En algunas realizaciones, el disgregante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 1 % p/p y el 15 % p/p (por ejemplo, entre aproximadamente el 3 % p/p y aproximadamente el 12 % p/p; entre aproximadamente el 4 % p/p y aproximadamente el 10 % p/p; entre aproximadamente el 5 % p/p y aproximadamente el 7 % p/p; o entre aproximadamente el 6 % p/p y aproximadamente el 7 % p/p). En algunas realizaciones, el disgregante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 49,5 % p/p, aproximadamente el 5 % p/p, aproximadamente el 5,5 % p/p, aproximadamente el 6 % p/p, aproximadamente el 6,5 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p, aproximadamente el 7,5 % p/p, aproximadamente el 8 % p/p, aproximadamente el 8,5 % p/p, aproximadamente el 9 % p/p, aproximadamente el 9,5 % p/p o aproximadamente el 10 % p/p. En algunas realizaciones, el disgregante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 5 % p/p y aproximadamente el 7 % p/p. En algunas realizaciones, el disgregante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 6 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye un agente humectante. El agente humectante puede ser, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, polisorbitatos (tales como Tween 20 y Tween 80), poloxámeros (tales como poloxámero 335 y poloxámero 407), monooleato de glicerilo o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente humectante es laurilsulfato de sodio.

5 En algunas realizaciones, el agente humectante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 % p/p y el 2 % p/p (por ejemplo, entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 2 % p/p; entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 1,5 % p/p; o entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 1,5 % p/p). En algunas realizaciones, el agente humectante

10 está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p, aproximadamente el 0,2 % p/p, aproximadamente el 0,3 % p/p, aproximadamente el 0,4 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,6 % p/p, aproximadamente el 0,7 % p/p, aproximadamente el 0,8 % p/p, aproximadamente el 0,9 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,1 % p/p, aproximadamente el 1,2 % p/p, aproximadamente el 1,3 % p/p, aproximadamente el 1,4 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 1,6 % p/p, aproximadamente el 1,7 % p/p, aproximadamente el 1,8 % p/p, aproximadamente el 1,9 % p/p o aproximadamente el 2 % p/p. En algunas realizaciones, el agente humectante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 1,5 % p/p. En algunas realizaciones, el agente humectante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 1 % p/p.

15 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye un deslizante. El deslizante puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco, almidón y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

25 30 En algunas realizaciones, el deslizante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 % p/p y el 5 % p/p (por ejemplo, entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 4 % p/p; entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 3 % p/p; o entre aproximadamente el 1,5 % p/p y aproximadamente el 2,5 % p/p). En algunas realizaciones, el deslizante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2,5 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 4,5 % p/p o aproximadamente el 5 % p/p. En algunas realizaciones, el deslizante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 1,1 % p/p, aproximadamente el 1,2 % p/p, aproximadamente el 1,3 % p/p, aproximadamente el 1,4 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 1,6 % p/p, aproximadamente el 1,7 % p/p, aproximadamente el 1,8 % p/p, aproximadamente el 1,9 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p, el 2,1 % p/p, aproximadamente el 2,2 % p/p, aproximadamente el 2,3 % p/p, aproximadamente el 2,4 % p/p, aproximadamente el 2,5 % p/p, aproximadamente el 2,6 % p/p, aproximadamente el 2,7 % p/p, aproximadamente el 2,8 % p/p, aproximadamente el 2,9 % p/p o aproximadamente el 3 % p/p. En algunas realizaciones, el deslizante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 3 % p/p. En algunas realizaciones, el deslizante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 2 % p/p.

35 40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye un lubricante. El lubricante puede ser, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc, estearato de calcio, estearato de sacarosa, polí(alcohol vinílico), laurilsulfato de magnesio o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

45 50 En algunas realizaciones, el lubricante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 % p/p y el 5 % p/p (por ejemplo, entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 4 % p/p; entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 3 % p/p; o entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 2 % p/p). En algunas realizaciones, el lubricante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2,5 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 4,5 % p/p o aproximadamente el 5 % p/p. En algunas realizaciones, el lubricante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p, aproximadamente el 0,2 % p/p, aproximadamente el 0,3 % p/p, aproximadamente el 0,4 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,6 % p/p, aproximadamente el 0,7 % p/p, aproximadamente el 0,8 % p/p, aproximadamente el 0,9 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,1 % p/p, aproximadamente el 1,2 % p/p, aproximadamente el 1,3 % p/p, aproximadamente el 1,4 % p/p, aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 1,6 % p/p, aproximadamente el 1,7 % p/p, aproximadamente el 1,8 % p/p, aproximadamente el 1,9 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p, el 2,1 % p/p, aproximadamente el 2,2 % p/p, aproximadamente el 2,3 % p/p, aproximadamente el 2,4 % p/p o aproximadamente el 2,5 % p/p. En algunas realizaciones, el lubricante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 2,5 % p/p. En algunas realizaciones, el lubricante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de

55 60 65

aproximadamente el 1,5 % p/p.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida constituye de aproximadamente el 25 % al 85 % en peso del peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la dispersión sólida constituye de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto 2 constituye de aproximadamente el 15 % al 45 % del peso total de la composición farmacéutica y el uno o más polímero(s) constituye(n) de aproximadamente el 15 % al 45 % del peso total de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto 2 constituye aproximadamente el 20 % p/p de la composición farmacéutica, el uno o más polímero(s) constituye(n) aproximadamente el 40 % p/p de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto 2 constituye aproximadamente el 25 % p/p de la composición farmacéutica, el uno o más polímero(s) constituye(n) aproximadamente el 35 % p/p de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto 2 constituye aproximadamente el 30 % p/p de la composición farmacéutica, el uno o más polímero(s) constituye(n) aproximadamente el 30 % p/p de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto 2 constituye aproximadamente el 35 % p/p de la composición farmacéutica, el uno o más polímero(s) constituye(n) aproximadamente el 25 % p/p de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida constituye entre aproximadamente el 50 % p/p y aproximadamente el 70 % p/p de la composición farmacéutica, la carga constituye entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p de la composición farmacéutica, el disgregante constituye entre aproximadamente el 5 % p/p y aproximadamente el 7 % p/p de la composición farmacéutica, el agente humectante constituye entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica, el deslizante constituye entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 3 % p/p de la composición farmacéutica, el lubricante constituye entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 2,5 % p/p de la composición farmacéutica, totalizando de ese modo el 100 % en peso de la composición.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida constituye aproximadamente el 60 % p/p de la composición farmacéutica, la carga constituye aproximadamente el 29,5 % p/p de la composición farmacéutica, el disgregante constituye aproximadamente el 6 % p/p de la composición farmacéutica, el agente humectante constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica, el deslizante constituye aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica, el lubricante constituye aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p del compuesto 2, entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p de acetato-succinato de hipromelosa (HPMCAS), entre aproximadamente el 25 % p/p y aproximadamente el 35 % p/p de celulosa microcristalina, entre aproximadamente el 5 % p/p y aproximadamente el 7 % p/p de croscarmelosa de sodio, entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 1,5 % p/p de laurilsulfato de sodio, aproximadamente entre aproximadamente el 1 % p/p y aproximadamente el 3 % p/p de dióxido de silicio coloidal y entre aproximadamente el 0,5 % p/p y aproximadamente el 2,5 % p/p de estearato de magnesio, totalizando de ese modo el 100 % en peso de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 30 % p/p del compuesto 2, aproximadamente el 30 % p/p de acetato-succinato de hipromelosa (HPMCAS), aproximadamente el 29,5 % p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 6 % p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 1 % p/p de laurilsulfato de sodio, aproximadamente el 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente el 1,5 % p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, se añaden intragrangularmente la dispersión sólida, la carga, el disgregante, el agente humectante, el deslizante y el lubricante. En algunas realizaciones, se añade extragrangularmente una cantidad adicional de la carga, el disgregante, el deslizante y el lubricante.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos intragrangularmente: la dispersión sólida constituye desde aproximadamente el 50 % p/p hasta aproximadamente el 70 % p/p de la composición farmacéutica, la carga constituye desde aproximadamente el 18 % p/p hasta aproximadamente el 26 % p/p de la composición farmacéutica, el disgregante constituye desde aproximadamente el 2 % p/p hasta aproximadamente el 6 % p/p de la composición farmacéutica, el agente

humectante constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica, el deslizante constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica y el lubricante constituye desde aproximadamente el 0,25 % p/p hasta aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos extragranularmente: una cantidad adicional de la carga constituye desde aproximadamente el 4 % p/p hasta aproximadamente el 12 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del disgregante constituye desde aproximadamente el 1 % p/p hasta aproximadamente el 3 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del deslizante constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica y una cantidad adicional del lubricante constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica, y se añaden extragranularmente.

10 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos intragranularmente: la dispersión sólida constituye aproximadamente el 60 % p/p de la composición farmacéutica, la carga constituye aproximadamente el 21,5 % p/p de la composición farmacéutica, el disgregante constituye aproximadamente el 4 % p/p de la composición farmacéutica, el agente humectante constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica, el deslizante constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica y el lubricante constituye aproximadamente el 0,5 % p/p de la composición farmacéutica.

20 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos extragranularmente: una cantidad adicional de la carga constituye aproximadamente el 8 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del disgregante constituye aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del deslizante constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica y una cantidad adicional del lubricante constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica, y se añaden extragranularmente.

30 35 40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos intragranularmente: la dispersión sólida que comprende el compuesto 2 y acetato-succinato de hipromelosa (HPMCAS) constituye desde aproximadamente el 50 % p/p hasta aproximadamente el 70 % p/p de la composición farmacéutica, la celulosa microcristalina constituye desde aproximadamente el 18 % p/p hasta aproximadamente el 26 % p/p de la composición farmacéutica, la croscarmelosa de sodio constituye desde aproximadamente el 2 % p/p hasta aproximadamente el 6 % p/p de la composición farmacéutica, el laurilsulfato de sodio constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica, el dióxido de silicio coloidal constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica y el estearato de magnesio constituye desde aproximadamente el 0,25 % p/p hasta aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica.

45 50 55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos extragranularmente: una cantidad adicional de la celulosa microcristalina constituye desde aproximadamente el 4 % p/p hasta aproximadamente el 12 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional de la croscarmelosa de sodio constituye desde aproximadamente el 1 % p/p hasta aproximadamente el 3 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del dióxido de silicio coloidal constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica y una cantidad adicional del estearato de magnesio constituye desde aproximadamente el 0,5 % p/p hasta aproximadamente el 1,5 % p/p de la composición farmacéutica, y se añaden extragranularmente.

60 65 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes añadidos extragranularmente: una cantidad adicional de la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 8 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional de la croscarmelosa de sodio constituye aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica, una cantidad adicional del dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica y una cantidad adicional del estearato de magnesio constituye aproximadamente el 1 % p/p de la composición farmacéutica, y se añaden extragranularmente.

B. Composiciones farmacéuticas que contienen citarabina

En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden citarabina y un portador farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente que lo necesita en los métodos proporcionados en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden citarabina son para administración parenteral. En una realización, la composición farmacéutica comprende citarabina en una disolución estéril para administración intravenosa, intratecal o subcutánea.

5      10     En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una disolución acuosa que contiene citarabina 20 mg/ml. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una disolución acuosa que contiene citarabina 100 mg/ml.

15     En una realización, la composición farmacéutica que comprende citarabina no contiene ningún conservante. En una realización, la composición farmacéutica que comprende citarabina comprende además cloruro de sodio. En una realización, el cloruro de sodio está presente en aproximadamente el 0,68 % basándose en la masa total de la composición. En una realización, la composición farmacéutica comprende además ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de la composición a aproximadamente 7,2-7,8. En una realización, la composición farmacéutica comprende además ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de la composición a aproximadamente 7,3-7,7. En una realización, la composición farmacéutica comprende además ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de la composición a aproximadamente 7,4, 7,6 ó 7,7.

20     En una realización, la composición farmacéutica que comprende citarabina contiene un conservante. En una realización, el conservante es alcohol bencílico. En una realización, la cantidad de alcohol bencílico es de aproximadamente el 0,9 % basándose en la masa total de la composición. En una realización, la composición farmacéutica comprende además ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de la composición a aproximadamente 7,6.

25     30     En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporciona un polvo que comprende citarabina, en el que el polvo es adecuado para su reconstitución. En determinadas realizaciones, la composición se reconstituye con agua que contiene alcohol bencílico al 0,9 % m/v.

En determinadas realizaciones, la citarabina se formula y administra según un prospecto para la citarabina.

C. Composiciones farmacéuticas que contienen daunorrubicina

En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de daunorrubicina y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las composiciones son para administración intravenosa a un paciente que lo necesita en los métodos proporcionados en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden además cloruro de sodio. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden además hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 3-7. En determinadas realizaciones, las composiciones tienen un pH en el intervalo de 3-4, 4-5 ó 4,5-6,5. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden una disolución acuosa de clorhidrato de daunorrubicina equivalente a daunorrubicina 5 mg/ml, cloruro de sodio 9 mg/ml, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 3-4.

En determinadas realizaciones, la daunorrubicina se formula y administra según su prospecto.

D. Composiciones farmacéuticas que contienen idarrubicina

50     En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de idarrubicina y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden clorhidrato de idarrubicina como polvo liofilizado estéril para su reconstitución y administración intravenosa. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden polvo liofilizado estéril de clorhidrato de idarrubicina en una cantidad de aproximadamente 20 mg por vial de un solo uso. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden además lactosa NF.

55     60     En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de idarrubicina en una disolución libre de conservantes semisintética estéril para administración intravenosa. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de idarrubicina en una disolución libre de conservantes parenteral isotónica. En una determinada realización, las composiciones se proporcionan en viales de un solo uso.

65     En una realización, los viales contienen aproximadamente 5 ml, 10 ml o 20 ml de disolución que comprende clorhidrato de idarrubicina. En determinadas realizaciones, cada vial contiene clorhidrato de idarrubicina en una

cantidad de 1 mg/ml y los siguientes principios inactivos: glicerina USP 25 mg/ml, agua, ácido clorhídrico NF para ajustar el pH a aproximadamente 3,5.

5 En determinadas realizaciones, cada vial contiene aproximadamente 5 mg de clorhidrato de idarrubicina, 125 mg de glicerol, agua para inyecciones c.s.p. hasta 5 ml y HCl para ajustar el pH a 3,5.

En determinadas realizaciones, cada vial contiene aproximadamente 10 mg de clorhidrato de idarrubicina, 250 mg de glicerol, agua para inyecciones c.s.p. hasta 10 ml y HCl para ajustar el pH a 3,5.

10 En determinadas realizaciones, la idarrubicina se formula y administra según su prospecto.

E. Composiciones farmacéuticas que contienen etopósido

15 En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden fosfato de etopósido y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de fosfato de etopósido son para infusión intravenosa. En una realización, la composición farmacéutica se proporciona en un vial de dosis única que contiene fosfato de etopósido equivalente a aproximadamente 100 mg de etopósido, aproximadamente 32,7 mg de citrato de sodio USP y aproximadamente 300 mg de dextrano 40.

20 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de fosfato de etopósido son para inyección intravenosa. En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como disoluciones 20 mg/ml en viales estériles de dosis múltiple de 100 mg (5 ml), 200 mg (10 ml) o 500 mg (25 ml), conteniendo cada ml aproximadamente 20 mg de etopósido, aproximadamente 2 mg de ácido cítrico, aproximadamente 80 mg de polisorbato 80, aproximadamente 650 mg de polietilenglicol 300 y aproximadamente el 33,2 % (v/v) de alcohol deshidratado.

En determinadas realizaciones, el etopósido se formula y administra según su prospecto.

F. Composiciones farmacéuticas que contienen mitoxantrona

30 En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de mitoxantrona y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de clorhidrato de mitoxantrona son para administración intravenosa.

35 En determinadas realizaciones, las composiciones se proporcionan como un concentrado que debe diluirse antes de la inyección. En determinadas realizaciones, la composición es una disolución acuosa estéril que comprende clorhidrato de mitoxantrona equivalente a base libre de mitoxantrona 2 mg/ml, cloruro de sodio (aproximadamente el 0,80 % p/v), acetato de sodio (aproximadamente el 0,005 % p/v), ácido acético glacial (aproximadamente el 0,046 % p/v) y agua. En una realización, la composición tiene un pH de 3,0 a 4,5 y contiene 0,14 meq. de sodio por ml. En determinadas realizaciones, la composición no contiene ningún conservante.

40 En determinadas realizaciones, la mitoxantrona se formula y administra según su prospecto.

Métodos de uso

45 En una realización, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y consolidación contra LMA para su uso en métodos de tratamiento de leucemia 50 mieloide aguda (LMA), caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, mediante la administración a un sujeto de una combinación de un inhibidor de IDH1 mutante y una terapia de inducción y consolidación contra LMA.

55 El inhibidor de IDH1 mutante es (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetyl)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo o un polimorfo de la misma (compuesto 2).

60 En una realización, en el presente documento se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 y la terapia de inducción y terapia de consolidación contra LMA para su uso en un método de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 y la terapia de inducción y terapia de consolidación contra LMA.

65 En una realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de LMA caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH1, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del

compuesto 2 y la terapia de inducción y terapia de consolidación contra LMA.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA seleccionada de LMA de diagnóstico reciente, LMA no tratada previamente, LMA que surge de síndrome mielodisplásico (SMD),

5 LMA que surge de un trastorno hematológico antecedente (THA) y LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica. En determinadas realizaciones, la lesión genotóxica es el resultado de radiación y/o quimioterapia. En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica que es el resultado de radiación y/o quimioterapia.

10 En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA de diagnóstico reciente.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA no tratada previamente.

15 15 En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA que surge de síndrome mielodisplásico (SMD).

En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA que surge de un trastorno hematológico antecedente (THA).

20 En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica.

25 En una realización, la terapia de inducción contra LMA es una combinación de citarabina y daunorrubicina. En una realización, la terapia de inducción contra LMA es una combinación de citarabina e idarrubicina.

En una realización, la terapia de consolidación contra LMA es citarabina. En una realización, la terapia de consolidación contra LMA es una combinación de mitoxantrona y etopósido.

30 30 En una realización, el método de tratamiento de LMA proporcionado en el presente documento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina y daunorrubicina por vía intravenosa durante la fase de inducción, seguido de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina por vía intravenosa durante la fase de consolidación.

35 En una realización, el método de tratamiento de LMA proporcionado en el presente documento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina e idarrubicina por vía intravenosa durante la fase de inducción, seguido de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina por vía intravenosa durante la fase de consolidación.

40 40 En una realización, el método de tratamiento de LMA proporcionado en el presente documento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina y daunorrubicina por vía intravenosa durante la fase de inducción, seguido de la administración de mitoxantrona y etopósido por vía intravenosa durante la fase de consolidación.

45 En una realización, el método de tratamiento de LMA proporcionado en el presente documento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y citarabina e idarrubicina por vía intravenosa durante la fase de inducción, seguido de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 2 por vía oral y mitoxantrona y etopósido por vía intravenosa durante la fase de consolidación.

50 50 En una realización, el compuesto 2, la citarabina y la daunorrubicina se administran concurrentemente. En una realización, el compuesto 2, la citarabina y la daunorrubicina se administran secuencialmente. En una realización, el compuesto 2, la citarabina y la idarrubicina se administran concurrentemente. En una realización, el compuesto 2, la citarabina y la idarrubicina se administran secuencialmente.

55 En una realización, la neoplasia maligna que va a tratarse se caracteriza por un alelo mutante de IDH1, en la que la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de  $\alpha$ -cetoglutarato para dar R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, IDH1 mutante tiene una mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona de R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. En aún otro aspecto, la mutación R132X es R132H.

Una neoplasia maligna puede analizarse secuenciando muestras de células para determinar la presencia y naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente en) una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.

Sin estar vinculados por una teoría, los solicitantes han hallado que los alelos mutantes de IDH1, en los que la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de  $\alpha$ -cetoglutarato para dar R(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, independientemente de su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por tanto, los compuestos, las composiciones y los métodos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracterice por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte tal actividad, y en particular una mutación R132H o R132C de IDH1.

En una realización la neoplasia maligna es un tumor en el que al menos el 30, el 40, el 50, el 60, el 70, el 80 o el 90 % de las células tumorales portan una mutación de IDH1, y en particular una mutación R132H o R132C de IDH1, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

En una realización, la eficacia de tratamiento de la neoplasia maligna se monitoriza midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en el que se indica un nivel elevado para el uso del compuesto 2. Una vez establecidos los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el transcurso y/o después de la terminación del tratamiento para establecer la eficacia. En determinadas realizaciones, el nivel de 2HG se determina únicamente durante el transcurso y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el transcurso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De manera similar, la determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el transcurso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Normalmente, las mediciones de 2HG se utilizan junto con otras determinaciones bien conocidas de eficacia de tratamiento de neoplasias malignas, tales como una reducción en el número y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, una mejora en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados con la eficacia de tratamiento de neoplasias malignas.

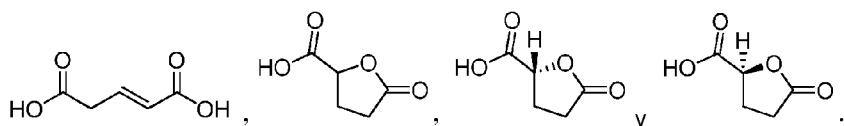
2HG puede detectarse en una muestra mediante CL/EM. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a 80 °C antes de la CL EM/EM para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Pueden usarse una variedad de métodos de separación por cromatografía de líquidos (CL) diferentes. Cada método puede acoplarse mediante ionización por electropulverización negativa (ESI, 3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), optimizándose los parámetros de EM en disoluciones patrón de metabolitos infundidas. Los metabolitos pueden separarse mediante cromatografía de fase inversa usando tributilamina 10 mM como agente de emparejamiento de iones en la fase móvil acuosa, según una variante de un método notificado previamente (Luo *et al.*, J Chromatogr A 1147, 153 64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50 % de B; t = 5, 95 % de B; t = 7, 95 % de B; t = 8, 0 % de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100 %. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, que ejecuta un gradiente lineal rápido desde el 50 % hasta el 95 % de B (tampones tal como se definieron anteriormente) durante 5 minutos. Como columna puede usarse Synergi Hydro RP, 100 mm × 2 mm, 2,1  $\mu$ m de tamaño de partícula (Phenomenex), tal como se describió anteriormente. Los metabolitos pueden cuantificarse mediante la comparación de áreas de pico con patrones de metabolitos puros de concentración conocida. Pueden realizarse estudios de flujo de metabolitos a partir de  $^{13}\text{C}$ -glutamina tal como se describe, por ejemplo, en Munger *et al.*, Nat Biotechnol 26, 1179-1186, 2008.

En una realización, se evalúa directamente 2HG.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el procedimiento de realización del método analítico. A modo de ejemplo, un derivado de este tipo puede ser un derivado formado en el análisis de EM. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, que se forma en el análisis de EM.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o están elevadas, o reducidas, como resultado de la presencia de 2HG, tales como glutarato o glutamato, que se correlacionarán con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Los derivados de 2HG a modo de ejemplo incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



Se sabe que 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario aciduria 2-hidroxiglutárica. Esta enfermedad está provocada por una deficiencia en la enzima 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en  $\alpha$ -KG

(Struys, E. A. *et al.*, Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias en 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro tal como se evalúa mediante IRM y análisis de LCR, desarrollan leucoencefalopatía y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. y Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. y Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); 5 Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. y Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Además, niveles elevados de 2HG en el cerebro dan como resultado niveles aumentados de ROS (Kolker, S. *et al.*, Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. *et al.*, Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), que contribuyen potencialmente a un mayor riesgo de cáncer. La capacidad de 2HG para actuar como agonista de receptores de NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. *et al.*, Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG también puede ser tóxico para las 10 células al inhibir competitivamente enzimas que utilizan  $\alpha$ KG y/o glutamato. Éstas incluyen transaminasas que permiten la utilización de nitrógeno del glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos y prolij hidroxilasas dependientes de  $\alpha$ KG tales como las que regulan los niveles de Hif1-alfa.

Por tanto, según otra realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de aciduria 15 2-hidroxiglutárica, particularmente aciduria D-2-hidroxiglutárica, en un sujeto mediante la administración al sujeto de compuesto 2, citarabina y daunorrubicia. En una realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de aciduria 2-hidroxiglutárica, particularmente aciduria D-2-hidroxiglutárica, en un sujeto mediante la administración al sujeto de compuesto 2, citarabina e idarrubicina.

20 En una realización, antes y/o después del tratamiento con compuesto 2, citarabina y daunorrubicia, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la agresividad, el estadio y/u otro fenotipo de la neoplasia maligna. En una realización, antes y/o después del tratamiento con compuesto 2, citarabina e idarrubicina, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la agresividad, el estadio y/u otro fenotipo de la neoplasia maligna.

25 En una realización, antes y/o después del tratamiento con compuesto 2, citarabina y daunorrubicia, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH1 de la neoplasia maligna. En una realización, antes y/o después del tratamiento con compuesto 2, citarabina e idarrubicina, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH1 de la neoplasia maligna. Esto puede lograrse mediante métodos habituales en la 30 técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, la distribución o el nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con compuesto 2, citarabina y daunorrubicia, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. En una realización, antes y/o después 35 del tratamiento con compuesto 2, citarabina e idarrubicina, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición por IRM y/o MRS, análisis de muestras de líquido corporal, tal como análisis de suero o líquido cefalorraquídeo, o mediante análisis del material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopía de masas.

40 En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, el compuesto 2 puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El compuesto 2 puede formularse en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, el compuesto 2 se administra por vía oral.

45 En una realización, la cantidad del compuesto 2 administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 10 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 50 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día. En una 50 realización, el intervalo es de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 150 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 150 mg/día y aproximadamente 250 mg/día. En determinadas realizaciones, las dosificaciones particulares son, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 20 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 50 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 75 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 100 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 120 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 150 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 200 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 250 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 300 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 350 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 400 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 450 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 500 mg/día. En una realización, la dosis es de 55 60 65

aproximadamente 600 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 700 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 800 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 900 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 1.000 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 1.200 mg/día. En una realización, la dosis es de aproximadamente 1.500 mg/día. En 5 determinadas realizaciones, las dosificaciones particulares son, por ejemplo, de hasta aproximadamente 10 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 20 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 50 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 75 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 100 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta 10 aproximadamente 120 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 150 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 200 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 250 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 300 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta 15 aproximadamente 350 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 400 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 450 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta 20 aproximadamente 500 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 600 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 700 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 800 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 900 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 1.000 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta 25 aproximadamente 1.200 mg/día. En una realización, la dosis particular es de hasta aproximadamente 1.500 mg/día.

En una realización, la cantidad del compuesto 2 en la composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionada en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mg y 25 aproximadamente 2.000 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2.000 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 2.000 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1.000 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 50 mg y 30 aproximadamente 500 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 500 mg. En una realización, el intervalo es de entre aproximadamente 150 mg y 35 aproximadamente 250 mg. En determinadas realizaciones, las cantidades particulares son, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 50 mg. En una realización, la cantidad particular es de 40 aproximadamente 75 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 100 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 120 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 150 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 200 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 250 mg. En una realización, la cantidad particular es de 45 aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 350 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 450 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad particular es de 50 aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad particular es de 55 aproximadamente 1.000 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 1.200 mg. En una realización, la cantidad particular es de aproximadamente 1.500 mg. En determinadas realizaciones, las cantidades particulares son, por ejemplo, de hasta 60 aproximadamente 10 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 50 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 75 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 100 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta 65 aproximadamente 120 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 200 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 250 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 350 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 450 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta 70 aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta 75 aproximadamente 1.000 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 1.200 mg. En una realización, la cantidad particular es de hasta aproximadamente 1.500 mg.

En una realización, el compuesto 2 puede administrarse como dosis única tal como, por ejemplo, una inyección en bolo única o comprimidos o pastillas orales; o a lo largo del tiempo tal como, por ejemplo, infusión continua a

lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. En una realización, el compuesto 2 puede administrarse repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente enfermedad estable o regresión o hasta que el paciente experimente progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Una enfermedad estable o la falta de la misma se determina mediante métodos conocidos en la técnica tales como evaluación de los síntomas del paciente, examen físico, visualización del tumor del que se han obtenido imágenes usando exploración por rayos X, TAC, TEP o IRM y otras modalidades de evaluación habitualmente aceptadas.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto 2 se administra a un paciente en ciclos (por ejemplo, administración diaria durante una semana, luego un periodo de reposo sin administración durante hasta tres semanas). La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un reposo durante un periodo de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

10 15 En una realización, un método proporcionado en el presente documento comprende administrar el compuesto 2 en 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, 39, 40 o más de 40 ciclos. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 1. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 2. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 3. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 4. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 5. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 6. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 7. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 8. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 9. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 10. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 11. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 12. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 13. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 14. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 15. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 16. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 17. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 18. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 19. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 20. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 21. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 22. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 23. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 24. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 25. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 26. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 27. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 28. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 29. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es de aproximadamente 30. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es mayor de aproximadamente 30 ciclos.

30 35 40 45 50 55 60 65 En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis del compuesto 2 administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, citarabina puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). La citarabina puede formularse en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, la citarabina se administra por vía intravenosa.

En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 2 a 10 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 4 a 8 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 4 días.

En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 5 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 6 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 7 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 8 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 9 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de citarabina administradas a un sujeto que lo necesita durante 10 días.

Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces de citarabina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina administrada durante la fase de inducción en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la dosificación particular es de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 275 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 275 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina administrada durante la fase de consolidación en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 25 g/m<sup>2</sup>/día. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 15 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 5 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 3 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 1,5 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de citarabina es de entre aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 3 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la dosificación particular de citarabina es de aproximadamente 0,1 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 0,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 1,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 2,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la

dosificación particular es de aproximadamente 3 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 4 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 5 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la dosificación particular de citarabina es de hasta aproximadamente 0,1 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 0,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una 5 realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 1,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 2,5 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 3 g/m<sup>2</sup>/día. En una 10 realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 4 g/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 5 g/m<sup>2</sup>/día.

En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, la daunorrubricina puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, 15 intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). La daunorrubricina puede formularse en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, la daunorrubricina se administra por vía intravenosa.

20 En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un 25 sujeto que lo necesita a lo largo de 1 a 8 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 2 a 6 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita durante 2 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita durante 3 días. En una realización, los ciclos de tratamiento 30 comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita durante 4 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de daunorrubricina administradas a un sujeto que lo necesita durante 5 días.

35 Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces de daunorrubricina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 300/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de 40 daunorrubricina es de entre aproximadamente 20 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 200 g/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre 45 aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de daunorrubricina es de entre aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>/día.

50 En determinadas realizaciones, la dosificación particular de daunorrubricina es de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 35 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/día. En una 55 realización, la dosificación particular es de aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 55 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 65 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día.

65 En determinadas realizaciones, la dosificación particular de daunorrubricina es de hasta aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la

dosificación particular es de hasta aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 35 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 55 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día.

En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, la idarrubicina puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). La daunorrubicina puede formularse en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, la daunorrubicina se administra por vía intravenosa.

En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 1 a 8 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 2 a 6 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita durante 2 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita durante 3 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita durante 4 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de idarrubicina administradas a un sujeto que lo necesita durante 5 días.

Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces de idarrubicina. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina es de entre aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 25/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina es de entre aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina es de entre aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina es de entre aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de idarrubicina es de entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la dosificación particular de idarrubicina es de aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 6 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 7 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 16 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 17 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 18 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 19 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la dosificación particular de idarrubicina es de hasta aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es

de hasta aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 6 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 7 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 16 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 17 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 18 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 19 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día.

5 En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, la mitoxantrona puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). La mitoxantrona puede formularse en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, la mitoxantrona se administra por vía intravenosa.

10

15

20

En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 1 a 15 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 2 a 10 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 2 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 3 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 4 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 5 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 6 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 7 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 8 días.

25

30

35

40 Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces de mitoxantrona. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de mitoxantrona administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de mitoxantrona es de entre aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 25/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de mitoxantrona es de entre aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de mitoxantrona es de entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día.

45

50 En determinadas realizaciones, la dosificación particular de mitoxantrona es de aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 6 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 7 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 16 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 17 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 18 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 19 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día.

55

60

65

20 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la dosificación particular de mitoxantrona es de hasta aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/día. En una 5 realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta 10 aproximadamente 6 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 7 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta 15 aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>/día. En una 20 realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 16 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 17 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 18 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 19 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/día.

En una realización, dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, el etopósido puede administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El etopósido puede formularse en una 25 unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, el etopósido se administra por vía intravenosa. En una realización, el etopósido se administra por vía oral.

En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de etopósido administradas 30 a un sujeto que lo necesita a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguido de descanso de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 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 o más de 28 días). En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de etopósido administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 1 a 15 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de 35 etopósido administradas a un sujeto que lo necesita a lo largo de 2 a 10 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de etopósido administradas a un sujeto que lo necesita durante 2 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de etopósido administradas a un sujeto que lo necesita durante 3 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 4 días. En una realización, los ciclos de 40 tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 5 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 6 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 7 días. En una realización, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de mitoxantrona administradas a un sujeto que lo necesita durante 45 8 días.

Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, 50 por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces de etopósido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la cantidad de etopósido administrada en los métodos proporcionados en el presente documento puede oscilar, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de etopósido es de entre aproximadamente 55 50 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de etopósido es de entre aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>/día. En determinadas realizaciones, la cantidad de etopósido es de entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la dosificación particular de etopósido es de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día.

En determinadas realizaciones, la dosificación particular de etopósido es de hasta aproximadamente 65 10 mg/m<sup>2</sup>/día. En una realización, la dosificación particular es de hasta aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>/día. En una



día. En aún otra realización, se administran 200 mg del compuesto 2 por vía oral una vez al día.

En una realización, la terapia de inducción comprende citarabina administrada durante 7 días y daunorrubicina administrada durante 3 días. En una realización, la terapia de inducción comprende citarabina administrada durante 7 días e idarrubicina administrada durante 3 días.

En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, el ciclo de inducción puede repetirse no más tarde de 35 días desde el ciclo de inducción previo. En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, el ciclo de inducción puede repetirse no antes de 14 días después de la biopsia/aspirado de médula ósea. En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, el ciclo de inducción puede repetirse mediante la administración de citarabina durante 5 días y daunorrubicina o idarrubicina durante 2 días comenzando no más tarde de 35 días desde el ciclo de inducción previo. En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, el ciclo de inducción puede repetirse mediante la administración de citarabina durante 5 días y daunorrubicina o idarrubicina durante 2 días comenzando no antes de 14 días después de la biopsia/aspirado de médula ósea.

En una realización, la terapia de consolidación comprende citarabina administrada durante 3 días. En una realización, la terapia de consolidación comprende citarabina administrada los días 1, 3 y 5 del ciclo. En una realización, la terapia de consolidación comprende mitoxantrona y etopósido administrados durante 5 días. En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, el ciclo de consolidación puede realizarse en el plazo de 28-42.

#### **Ejemplos**

25 Ejemplo 1. Estudio de seguridad abierto, multicéntrico, de fase 1, de fase A del compuesto 1 y el compuesto 2 en combinación con terapia de inducción y terapia de consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente con una mutación de IDH1 y/o IDH2

#### Objetivos

30 *Objetivo primario:*

Determinar la seguridad y la tolerabilidad de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (a continuación en el presente documento, compuesto 1) y del compuesto 2 cuando se administran con terapia de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de diagnóstico reciente con mutación de isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) y/o isocitrato deshidrogenasa-2 (IDH2).

40 *Objetivos secundarios:*

45 Caracterizar la farmacocinética (PK) del compuesto 1 y el compuesto 2 en muestras de plasma cuando se administran con terapia de inducción y terapia de consolidación contra LMA;

45 establecer la dosis de fase 2 recomendada (RP2D) del compuesto 1 y el compuesto 2 cuando se administran con terapia de inducción y consolidación contra LMA;

evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato (2-HG) en plasma;

50 evaluar la actividad clínica del compuesto 1 en combinación con terapia de inducción y consolidación contra LMA.

#### Medidas de los desenlaces del estudio

55 *Medidas de desenlaces de seguridad*

55 La seguridad se evaluará mediante:

toxicidades limitantes de la dosis (DLT);

60 acontecimientos adversos (AA), acontecimientos adversos graves (AAG) y AA que conducen a la retirada;

resultados de pruebas de laboratorio de seguridad, examen físico, constantes vitales, electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y estado funcional (PS) según el Grupo de Oncología Cooperativa Oriental (ECOG);

65 exposición al fármaco, incluyendo intensidades de la dosis y modificaciones de la dosis.

Medidas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los desenlaces

El perfil PK y PD del compuesto 1 y el compuesto 2 se evaluará mediante:

5 concentraciones plasmáticas y parámetros PK del compuesto 1 y el compuesto 2 y el metabolito principal del compuesto 1;

10 concentraciones plasmáticas de 2-HG en relación con las concentraciones plasmáticas del compuesto 1 y el compuesto 2 a lo largo del tiempo.

Medidas de los desenlaces de la actividad clínica

15 La actividad clínica del compuesto 1 y el compuesto 2 en combinación con terapia de inducción y consolidación contra LMA se evaluará mediante:

tasa de remisión completa (CRR);

20 tasa de respuesta objetiva (ORR), incluyendo remisión completa (CR), CR con recuperación hematológica incompleta – neutrófilos y/o plaquetas (CRI [incluye CR con recuperación incompleta de plaquetas (CRp)]), remisión parcial (PR) y estado libre de leucemia morfológica (MLFS);

duración de la respuesta (DOR) y duración de la CR (DOCR);

25 tiempo hasta la respuesta (TTR) y tiempo hasta la CR (TTCR);

supervivencia libre de acontecimientos (EFS);

30 supervivencia global (OS).

Diseño del estudio

35 El compuesto 1 y el compuesto 2 son un ensayo clínico de fase 1, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad del compuesto 1 y el compuesto 2 en combinación con terapia de inducción y consolidación contra LMA. El estudio evaluará 1 nivel de dosis del compuesto 2 en pacientes con una mutación de IDH1 y 2 niveles de dosis del compuesto 1 en pacientes con una mutación de IDH2. El compuesto 1 o el compuesto 2 se administrará con 2 tipos de terapias de inducción contra LMA (citarabina o bien con daunorrubicina o bien con idarrubicina) y 2 tipos de terapias de consolidación contra LMA (mitoxantrona con etopósido [ME] o citarabina). Para los pacientes que presentan una mutación doble de IDH1 e IDH2, la asignación al compuesto 1 o al compuesto 2 se basará en la decisión del investigador y del monitor médico.

40 Los pacientes serán tratados de la siguiente manera:

45 todos los pacientes recibirán terapia de inducción (7+3 de citarabina, daunorrubicina/idarrubicina) en combinación con compuesto 1 o compuesto 2;

50 después de 1 ciclo de terapia de inducción, los pacientes pueden someterse a un segundo ciclo de inducción administrado según la práctica institucional (es decir, repetir 7+3, o 7+3 a dosis atenuadas o un programa tal como 5+2 de citarabina, daunorrubicina/idarrubicina). El segundo ciclo de inducción puede iniciarse después de la biopsia/aspirado de médula ósea del día 14 (si se realiza) y no más tarde de 35 días después del día 1 de la primera inducción;

55 los pacientes que no logran CR o CRI (incluyendo CRp) después de un máximo de 2 inducciones serán retirados del estudio;

60 los pacientes que logran CR o CRI (incluyendo CRp) al final de la terapia de inducción continuarán recibiendo terapia de consolidación (ME o hasta 4 ciclos de citarabina de dosis intermedia) en combinación con compuesto 1 o compuesto 2. El tratamiento de consolidación debe comenzar en el plazo de aproximadamente 2 semanas después de la recuperación hematológica en el último ciclo de inducción, o no más tarde de 12 semanas después del día 1 del primer ciclo de inducción;

65 los pacientes que completan la terapia de consolidación y están en CR o CRI (incluyendo CRp) pueden continuar con la terapia de mantenimiento y recibir tratamiento diario con compuesto 1 o compuesto 2 durante hasta 1 año desde el día 1 del primer ciclo de inducción, o hasta la recidiva, el desarrollo de una toxicidad inaceptable o el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) basándose en la decisión del investigador y del monitor médico.

La respuesta se evaluará por el investigador basándose en los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG).

5 El tipo de terapia de inducción y/o terapia de consolidación que recibe cada paciente se basará en el juicio del investigador y/o cohortes abiertas.

10 El reclutamiento en cada tipo de terapia de inducción se realizará en paralelo para la primera cohorte de 6 pacientes evaluables para la DLT para daunorubicina con citarabina e idarrubicina con citarabina para los grupos de compuesto 1 y compuesto 2. Para la terapia de consolidación, un mínimo de 6 pacientes evaluables recibirán, cada uno, o bien citarabina 1-1,5 g/m<sup>2</sup> o bien ME. Los pacientes con riesgos citogenéticos favorables pueden recibir citarabina 2-3 g/m<sup>2</sup>; no hay ningún número mínimo de pacientes requeridos para este grupo.

15 *Definición de toxicidad limitante de la dosis*

15 La toxicidad limitante de la dosis se define como cualquiera de los siguientes AA que son clínicamente significativos y el investigador considera que están relacionados con el compuesto 1 o compuesto 2 como único contribuyente o en combinación con daunorubicina, idarrubicina o citarabina.

20 **Hematológicos:** mielosupresión prolongada, con neutropenia o trombocitopenia de grado 4 que dura ≥ 42 días desde el día 1 del primer ciclo de inducción en ausencia de leucemia persistente (por los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer [CTCAE del NCI], versión 4.03, criterios específicos de leucemia, es decir, celularidad de la médula <5 % el día 28 o después desde el inicio del fármaco del estudio sin evidencias de leucemia). Debe usarse la clasificación específica de leucemia para las citopenias (basándose en el porcentaje de disminución con respecto al nivel inicial: del 50 al 75 % = grado 3, >75 % = grado 4).

30 **No hematológicos:** toda toxicidad ≥ grado 3 no debida a la LMA subyacente ni a complicaciones de la enfermedad ni al tratamiento mielosupresor, con la excepción de aumentos de bilirrubina en sangre ≥ grado 3 en sujetos con una mutación de UGT1A1 que reciben el compuesto 1. Puesto que se han observado aumentos aislados de bilirrubina en sangre en sujetos con una mutación de UGT1A1 que reciben el compuesto 1, los aumentos de bilirrubina en sangre de >5 × límite superior de lo normal (ULN) pueden considerarse una DLT en estos sujetos.

35 La definición de una DLT no incluye las complicaciones sistémicas e infecciosas esperadas del tratamiento con antraciclinas y citarabina, incluyendo, pero sin limitarse a:

40 anorexia que requiere una nutrición parenteral total;  
fatiga que necesita reposo en cama;  
complicaciones infecciosas gastrointestinales tales como colitis, tiflitis, mucositis, estomatitis;  
elevaciones de la prueba de función hepática (LFT), anomalía de laboratorio electrolítica o metabólica que regresa al nivel inicial en el plazo de 14 días.

45 El Equipo de Estudio Clínico, incluyendo los representantes del patrocinador, el monitor médico y los investigadores participantes, también revisará cualquier toxicidad emergente que no esté definida explícitamente por los criterios de DLT para determinar si alguna justifica una designación de DLT.

50 La gravedad de la toxicidad se clasificará según los CTCAE del NCI, versión 4.03. Todos los AA que no pueda determinarse claramente que no están relacionados con el compuesto 1 o el compuesto 2 se considerarán relevantes para determinar las DLT y serán revisados por el Equipo de Estudio Clínico.

55 *Pacientes evaluables para la DLT*

60 Los pacientes evaluables para la DLT para la terapia de inducción se definen como aquellos pacientes que reciben todas las dosis del primer ciclo de quimioterapia de inducción y al menos el 75 % de las dosis de compuesto 1 o compuesto 2 en los primeros 28 días desde la primera dosis de terapia de inducción o experimentan una DLT durante los primeros 28 días. Además, los pacientes deben recibir la totalidad de las 3 dosis de compuesto 1 o compuesto 2 los días 1 a 3 y al menos 2 dosis de compuesto 1 o compuesto 2 los días 4 a 7 de la primera inducción para ser considerados como evaluables para la DLT. Se usará un diario del paciente durante el tratamiento ambulatorio para registrar los detalles sobre la dosificación de compuesto 1 y compuesto 2.

*Evaluación de la seguridad para la terapia de inducción*

Este estudio usará un diseño "6+6" para la determinación de la dosis de compuesto 1 y compuesto 2, que es similar al diseño "3+3" convencional pero con más precisión para identificar la RP2D ya que se evalúan más pacientes en cada nivel de dosis. Cada cohorte de dosis planeará reclutar a 6 pacientes evaluables para la DLT, comenzando con el nivel de dosis 1. Las decisiones sobre el aumento o la disminución de la dosis se realizarán independientemente para cada tipo de terapia de combinación de inducción (es decir, citarabina o bien con daunorrubicina o bien con idarrubicina). Para el compuesto 2, sólo se permite 1 disminución de la dosis hasta el nivel de dosis -1. Para el compuesto 1, se permite 1 aumento de la dosis hasta el nivel de dosis 2 y se permite 1 disminución de la dosis hasta el nivel de dosis -1.

*Directrices para la evaluación de la dosis de compuesto 1:*

Si 0 ó 1 de los 6 pacientes experimenta una DLT en el nivel de dosis actual, esa dosis se declarará segura para ese régimen de inducción. Si está en el nivel de dosis 1, el aumento de la dosis avanzará al nivel 2 si se determina que el nivel 1 también es seguro en la consolidación (véase a continuación). Despues se reclutarán aproximadamente 6 pacientes adicionales en el nivel de dosis 1 según sea necesario para la evaluación de la consolidación a esta dosis y la evaluación adicional de la seguridad.

Si 2 de los 6 pacientes experimentan una DLT, la cohorte se ampliará con 6 pacientes adicionales para obtener un total de 12 pacientes en este nivel de dosis.

Si 3 o menos de los 12 pacientes experimentan una DLT, el nivel de dosis actual se declarará seguro para la inducción. Si está en el nivel de dosis 1, el aumento de la dosis avanzará al nivel 2 si se determina que el nivel 1 también es seguro en la consolidación.

Si 4 o más de los 12 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis 1: la disminución de la dosis avanzará al nivel de dosis -1. Si 4 o más de los 12 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis 2: regresar al nivel de dosis 1. Si 4 o más de los 12 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis -1: se cerrará el reclutamiento adicional de ese régimen de inducción.

Si 3 o más de los 6 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis 1: la disminución de la dosis avanzará al nivel de dosis -1. Si 3 o más de los 6 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis 2: regresar al nivel de dosis 1. Si 3 o más de los 6 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis -1: se cerrará el reclutamiento adicional de ese régimen de inducción.

*Directrices para la evaluación de la dosis de compuesto 2:*

No hay aumento de la dosis para el compuesto 2.

Si 0 ó 1 de los 6 pacientes experimenta una DLT en el nivel de dosis 1, entonces el nivel de dosis se declarará seguro para ese régimen de inducción. Se reclutarán aproximadamente 6 pacientes adicionales en este nivel de dosis según sea necesario para la evaluación de la consolidación a esta dosis y la evaluación adicional de la seguridad.

Si 2 de los 6 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis 1, la cohorte se ampliará con 6 pacientes adicionales para obtener un total de 12 pacientes en este nivel de dosis.

Si 3 o menos de los 12 pacientes experimentan una DLT, el nivel de dosis 1 se declarará seguro para la inducción.

Si 4 o más de los 12 pacientes experimentan una DLT, la disminución de la dosis avanzará al nivel de dosis -1.

Si 3 o más de los 6 pacientes experimentan una DLT, la disminución de la dosis avanzará al nivel de dosis -1.

Si la dosis se disminuye hasta el nivel de dosis -1, la evaluación de esa dosis se producirá tal como se describió anteriormente. Si 3 o más de los 6 pacientes o 4 o más de los 12 pacientes experimentan una DLT en el nivel de dosis -1, se cerrará el reclutamiento adicional de ese régimen de inducción.

*Evaluación de la seguridad para la terapia de consolidación*

La seguridad de la terapia de consolidación en cada nivel de dosis se revisará regularmente y se evaluará cuando 6 pacientes hayan completado al menos 28 días de tratamiento de consolidación o se hayan retirado debido a la toxicidad. Se evaluarán todos los datos de seguridad disponibles para determinar si la dosis es segura y tolerable.

Para el compuesto 1, el aumento de dosis hasta 200 mg requiere que se determine que 100 mg son seguros

tanto para la inducción (o bien daunorrubicina con citarabina o bien idarrubicina con citarabina) como para la consolidación (o bien citarabina 1-1,5 g/m<sup>2</sup> o bien ME). La cohorte de inducción de daunorrubicina + citarabina + 200 mg de compuesto 1 se abrirá si daunorrubicina + citarabina + 100 mg de compuesto 1 se considera seguro y la cohorte de inducción de idarrubicina + citarabina + 200 mg de compuesto 1 se abrirá si idarrubicina + citarabina + 100 mg de compuesto 1 se considera seguro.

5 La cohorte de consolidación de citarabina 1-1,5 g/m<sup>2</sup> (y citarabina 2-3 g/m<sup>2</sup>) + 200 mg de compuesto 1 se abrirá si citarabina 1-1,5 g/m<sup>2</sup> (o citarabina 2-3 g/m<sup>2</sup>) + 100 mg de compuesto 1 se considera seguro y la cohorte de consolidación de ME + 200 mg de compuesto 1 se abrirá si ME + 100 mg de compuesto 1 se considera seguro.

10 *Revisión de seguridad provisional*

Las revisiones de seguridad provisionales se llevarán a cabo tras completarse cada cohorte de dosificación de inducción (es decir, todos los pacientes de la cohorte han completado sus márgenes de DLT) y cuando los primeros 6 pacientes de consolidación evaluables hayan completado al menos 28 días de tratamiento o se hayan retirado debido a la toxicidad.

15 Las evaluaciones de seguridad incluyen lo siguiente:

20 toxicidad observada incluyendo DLT;

25 revisión de AA/AAG;

datos PK/PD;

30 revisión de datos cardiacos y de laboratorio;

35 biopsia/aspirado de médula ósea.

30 El evaluación de seguridad la realizará el Equipo de Estudio Clínico. La reducción de la dosis del compuesto 1 o el compuesto 2 puede realizarse antes para la seguridad del paciente o según el juicio del investigador en discusión con el patrocinador.

Fármaco del estudio

35 Se administrará una dosis única del compuesto 1 o el compuesto 2 por vía oral comenzando el día 1 de inducción antes de daunorrubicina/idarrubicina y citarabina y se administrará diariamente hasta la retirada del tratamiento o el final del estudio. Las dosis del compuesto 1 o el compuesto 2 deben tomarse en el plazo de ±4 horas de la dosis programada a aproximadamente la misma hora cada día. Cada dosis diaria del compuesto 1 debe tomarse 2 horas después del ayuno (se permite agua) y debe evitarse la ingesta de alimentos durante al 40 menos 1 hora después de la administración del compuesto 1. Se recomienda a todos los pacientes que eviten el pomelo y los productos de pomelo.

45 La dosis del compuesto 2 administrada a pacientes con una mutación de IDH1 será de 500 mg (a menos que haya una reducción de la dosis hasta 250 mg debida a las DLT). La dosis del compuesto 1 administrada a pacientes con una mutación de IDH2 dependerá de qué cohorte de dosis esté abierta para el reclutamiento cuando el paciente se califica para el estudio. Los niveles de dosis se proporcionan en 7. No se permitirá aumento de la dosis intrapaciente durante la terapia de inducción o consolidación para el compuesto 1.

50 Los pacientes que continúan en la terapia de mantenimiento después de la consolidación pueden recibir diariamente compuesto 1 o compuesto 2 durante hasta 1 año desde el día 1 del primer ciclo de inducción. Los pacientes que reciben compuesto 2 continuarán en el tratamiento a su dosis actual. Los pacientes que reciben 100 mg de compuesto 1 pueden continuar en el tratamiento a su dosis actual o pueden tener un aumento de la dosis hasta 200 mg si se ha establecido que esa dosis es segura en la inducción y la consolidación. Debe confirmarse con el monitor médico el aumento de la dosis intrapaciente hasta 200 mg durante el mantenimiento 55 con el compuesto 1.

60 Pueden explorarse pautas posológicas alternativas para el compuesto 1 o el compuesto 2, incluyendo la administración de la misma dosis diaria total usando programas diferentes en cohortes concurrentes, según se acuerde con el Equipo de Estudio Clínico.

Tabla 7. Niveles de dosis para el compuesto 1

Compuesto 1 (mutación de IDH2)	
Nivel de dosis	Dosis

-1	50 mg
1	100 mg
2	200 mg

Tabla 8. Niveles de dosis para el compuesto 2

Compuesto 2 (mutación de IDH1)	
Nivel de dosis	Dosis
-1	250 mg
1	500 mg

5 Tabla 9. Programa de inducción con el compuesto 1 o el compuesto 2

Tratamiento	Día 1	Día 2	Día 3	Días 4-7	Días 8-28 <sup>a,b</sup>
Citarabina i.v. 200 mg/m <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X	X	
Daunorrubicina i.v. 60 mg/m <sup>2</sup> , o idarrubicina i.v. 12 mg/m <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X		
Compuesto 1 o compuesto 2 oral	X	X	X	X	X

a. Los pacientes pueden someterse a un segundo ciclo de inducción según la práctica institucional (es decir, repetir 7+3, o 7+3 a dosis atenuadas o un programa tal como 5+2 de citarabina, daunorrubicina/idarrubicina) comenzando después de la biopsia/aspirado de médula ósea del día 14 (si se realiza) y no más tarde de 35 días 10 después del día 1 de la primera inducción.

b. Los pacientes deben tomar el compuesto 1 o el compuesto 2 todos los días del/de los ciclo(s) de inducción (es decir, hasta el último día del ciclo si el ciclo de inducción dura más de 28 días).

15 c. Pueden realizarse ajustes de la dosis para citarabina, daunorrubicina, y/o idarrubicina tal como se indica por la ficha técnica.

Tabla 10. Programa de consolidación con el compuesto 1 o el compuesto 2

Tratamiento	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Días 6-28 <sup>a</sup>
Citarabina i.v. <sup>b</sup> ; o mitoxantrona 10 mg/m <sup>2</sup> y etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> <sup>c,d</sup>	X	X	X	X	X	
Compuesto 1 o compuesto 2 oral	X	X	X	X	X	X

20 a. Se permite un margen de 28 a 42 días para cada ciclo de consolidación. Los pacientes deben tomar el compuesto 1 o el compuesto 2 todos los días del/de los ciclo(s) de consolidación (es decir, hasta el último día del ciclo si el ciclo de consolidación dura más de 28 días).

b. Se administrará citarabina a o entre la dosis de 1 g/m<sup>2</sup> y 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v. cada 12 h los días 1-3. I

25 c. Pueden elegirse mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> como régimen de consolidación según la práctica institucional.

d. Pueden realizarse ajustes de la dosis para citarabina, mitoxantrona y/o etopósido tal como se indica por la ficha técnica. Número estimado de pacientes

30 En este estudio se reclutarán un total de aproximadamente 72 pacientes evaluables para la DLT (aproximadamente 12 pacientes requeridos en cada nivel de dosis del compuesto 1 o el compuesto 2 por cada tipo de terapia de inducción 7+3). Teniendo en cuenta un abandono de hasta el 20 % durante el periodo de evaluación de la DLT, este estudio reclutará hasta un total de aproximadamente 90 pacientes. Pueden reclutarse pacientes adicionales en un nivel de dosis para reemplazar a los pacientes que no son evaluables para la DLT, completar las cohortes de consolidación o explorar adicionalmente la seguridad, la PK, la PK/PD o la actividad clínica preliminar.

#### Criterios de inclusión

40 Los pacientes pueden incluirse en el estudio si cumplen los siguientes criterios:

≥18 años;

45 LMA no tratada previamente (*de novo* o secundaria) definida según los criterios de la OMS, excluyendo LPA

[LMA con t(15;17)], con mutación génica de IDH1 y/o IDH2 documentada localmente programada para la terapia de inducción seguida de la terapia de consolidación. La LMA secundaria se define como LMA que surge después de síndromes mielodisplásicos (SMD) o un trastorno hematológico antecedente (THA) o LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica incluyendo radiación y/o quimioterapia. Los pacientes pueden haber

5 tenido tratamiento previo con agentes hipometilantes (HMA) para el SMD;

PS según ECOG de 0 a 2;

función hepática adecuada tal como se evidencia por:

10 bilirrubina total sérica  $\leq 1,5 \times$  ULN, a menos que se considere debida a enfermedad de Gilbert, una mutación génica en UGT1A1 (sólo para pacientes que recibirán el compuesto 1) o afectación leucémica tras la aprobación por el monitor médico;

15 aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP)  $\leq 3,0 \times$  ULN, a menos que se considere debida a afectación leucémica tras la aprobación por el monitor médico;

función renal adecuada tal como se evidencia por creatinina sérica  $\leq 2,0 \times$  ULN o aclaramiento de creatinina  $>40$  ml/min basándose en la tasa de filtración glomerular (GFR) de Cockroft-Gault;

20 aceptar la extracción de muestras de médula ósea y sangre en serie;

cumplir cualquier criterio necesario para el uso seguro y apropiado de los agentes de inducción y consolidación implicados en este ensayo;

25 capaz de entender y dispuesto a firmar un formulario de consentimiento informado. Un representante autorizado legalmente pueden consentir en nombre de un sujeto que por lo demás no puede proporcionar su consentimiento informado, si es aceptable para, y está aprobado por, el Comité de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética Independiente (IEC) del centro;

30 los sujetos femeninos con capacidad de procrear deben aceptar someterse a una prueba de embarazo supervisada médica antes de iniciar el fármaco del estudio. La primera prueba de embarazo se realizará en la selección (en el plazo de 7 días antes de la primera administración del fármaco del estudio). También debe realizarse una prueba de embarazo el día de la primera administración del fármaco del estudio y confirmarse que es negativa antes de la dosificación, así como antes de la dosificación el día 1 de todos los ciclos posteriores;

35 los sujetos femeninos con capacidad de procrear deben tener una prueba de embarazo sérica negativa en el plazo de 7 días antes del inicio de la terapia. Los sujetos con capacidad de procrear se definen como mujeres sexualmente maduras que no se han sometida a una histerectomía, ooforectomía bilateral u oclusión tubárica o que no han sido menopáusicas de manera natural durante al menos 24 meses consecutivos. Las mujeres con capacidad de procrear, así como los hombres fértiles y sus parejas que son mujeres con capacidad de procrear, deben aceptar abstenerse del coito sexual o de usar dos formas anticonceptivas altamente eficaces desde el momento de dar su consentimiento informado, durante el estudio y durante 90 días (mujeres y hombres) tras la última dosis del compuesto 1 o el compuesto 2. Una forma anticonceptiva altamente eficaz se define como anticonceptivos orales hormonales, inyectables, parches, dispositivos intrauterinos, método de doble barrera (por ejemplo, condones sintéticos, diafragma o capuchón cervical con espuma, crema o gel espermicida) o esterilización de la pareja masculina.

#### Criterios de exclusión

50 Los pacientes se excluyen del estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

quimioterapia previa para la LMA. Se permite hidroxiurea para el control de blastos leucémicos periféricos en sujetos con leucocitosis (recuentos de glóbulos blancos [WBC]  $>30.000/\mu\text{l}$ );

55 toma de medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos, a menos que puedan transferirse a otros medicamentos antes del reclutamiento o a menos que los medicamentos puedan monitorizarse de manera apropiada durante el estudio;

60 toma de inductores o inhibidores de citocromo P450 (CYP) 3A4 fuertes y conocidos;

toma de medicamentos de sustrato sensible a transportadores de proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o glicoproteína P (P-gp), a menos que puedan transferirse a otros medicamentos en el plazo de  $\geq 5$  semividas antes de la administración del compuesto 1 o el compuesto 2 o a menos que los medicamentos puedan monitorizarse de manera apropiada durante el estudio;

embarazada o en periodo de lactancia;

infección activa descontrolada o infección fúngica invasiva descontrolada (cultivo sanguíneo o tisular positivo). Se permite una infección controlada con un tratamiento antibiótico/antifúngico aprobado o monitorizado de cerca;

5 antecedentes previos de neoplasia maligna, distinta de SMD o LMA, a menos que el sujeto haya estado libre de la enfermedad durante  $\geq 1$  año antes del inicio del tratamiento del estudio. Sin embargo, se permiten sujetos con las siguientes condiciones concurrentes/antecedentes:

10 carcinoma de células basales o escamosas de la piel;

carcinoma *in situ* de cuello uterino;

carcinoma *in situ* de mama;

15 hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata;

enfermedad cardiaca activa significativa en el plazo de 6 meses antes del inicio del tratamiento del estudio, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva de clase III o IV según la Asociación Neoyorquina del Corazón (NYHA); infarto de miocardio, angina inestable y/o accidente cerebrovascular; o FEVI  $<40\%$  mediante ecocardiograma (ECHO) o ventriculografía nuclear (MUGA) obtenida en el plazo de 28 días antes del inicio del tratamiento del estudio;

25 intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF)  $\geq 450$  ms u otros factores que aumentan el riesgo de prolongación de QT o acontecimientos arrítmicos (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, hipopotasemia, antecedentes familiares de síndrome de intervalo QT largo). Se permiten bloqueo de rama del haz e intervalo QTc prolongado con aprobación del monitor médico;

30 toma de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, a menos que puedan transferirse a otros medicamentos en el plazo de  $\geq 5$  semividas antes de la dosificación (si no hay disponible un medicamento equivalente, QTc se monitorizará de cerca);

infección conocida con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B o C activa;

35 disfagia, síndrome del intestino corto, gastroparesia u otras afecciones que limitan la ingesta o la absorción gastrointestinal de fármacos administrados por vía oral;

40 síntomas clínicos que sugieren leucemia del sistema nervioso central (SNC) activa o leucemia del SNC conocida. Sólo se requiere la evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la selección si hay sospecha clínica de afectación del SNC por leucemia durante la selección;

complicaciones de leucemia graves, potencialmente mortales e inmediatas tales como hemorragia descontrolada, neumonía con hipoxia o choque y/o coagulación intravascular diseminada;

45 cualquier otra afección médica o psicológica que el investigador considere que es probable que interfiera con la capacidad de un paciente para dar su consentimiento informado o participar en el estudio.

#### Duración del tratamiento y fin del estudio

50 Duración del tratamiento

El tratamiento diario con el compuesto 1 o el compuesto 2 comenzará el primer día de la terapia de inducción. Todos los pacientes recibirán 1 ciclo de terapia de inducción. Se permite un segundo ciclo de inducción para los pacientes según el juicio del investigador. Después de la terapia de inducción, los pacientes que logran una CR o CRI (incluyendo CRp) recibirán terapia de consolidación.

60 Los pacientes que logran una CR o CRI (incluyendo CRp) que reciben tanto terapia de inducción como de consolidación pueden continuar recibiendo compuesto 1 o compuesto 2 como agente individual después de la terapia de consolidación hasta la recidiva, el desarrollo de una toxicidad inaceptable o un HSCT, durante hasta 1 año desde el día 1 del primer ciclo de inducción.

#### *HSCT*

65 Los sujetos que logran una respuesta adecuada y pueden tener un HSCT pueden proceder al HSCT después de la retirada del compuesto 1 o el compuesto 2. Los pacientes que tienen un HSCT se retirarán del estudio y se les realizará un seguimiento de la supervivencia.

### *Seguimiento de la supervivencia*

5 Después de que se retire a los pacientes del tratamiento del estudio, se contactará con ellos aproximadamente cada 3 meses para recopilar datos de supervivencia durante hasta 1 año desde el momento de reclutamiento del último paciente.

### *Fin del estudio*

10 El fin del estudio (última visita del último paciente) se define como el momento en el que todos los pacientes o bien han completado el seguimiento de la supervivencia de 1 año o bien han fallecido, han interrumpido el estudio, con los que se ha perdido el contacto o han retirado su consentimiento antes de completar el periodo de seguimiento de 1 año.

15 Métodos estadísticos

Los análisis estadísticos serán principalmente descriptivos. Los datos del estudio se resumirán para los parámetros de disposición, características demográficas y de nivel inicial, seguridad, PK, PD y actividad clínica. Los datos categóricos se resumirán por distribuciones de frecuencia (número y porcentajes de pacientes) y los datos continuos se resumirán por parámetros estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo). Todos los datos se presentarán en listados por paciente. Todos los resúmenes, listados, figuras y análisis se realizarán por nivel/programa de dosis.

20

25 Los datos del estudio se analizarán y se informarán en el informe del estudio clínico (CSR) primario basándose en todos los datos de los pacientes hasta el momento en el que todos los pacientes han completado la terapia de inducción y la terapia de consolidación, si es aplicable, o han interrumpido el tratamiento del estudio. Cualquier dato adicional para pacientes que continúan recibiendo el tratamiento del estudio o están en seguimiento de la supervivencia tras la fecha de corte de datos para el CSR primario se informará una vez que todos los pacientes hayan interrumpido el estudio.

30 30 La seguridad se evaluará por la incidencia de AA, la gravedad y el tipo de los AA y por las constantes vitales del paciente, las puntuaciones de rendimiento de ECOG, los resultados del laboratorio clínico, los datos de ECG y FEVI, las modificaciones y la exposición al fármaco. La seguridad se resumirá usando parámetros estadísticos descriptivos por nivel/programa de dosis y total.

35 35 Se usarán parámetros estadísticos descriptivos para resumir los parámetros PK para cada nivel de dosis y, cuando sea apropiado, para toda la población. Las relaciones entre la dosis y tanto la concentración máxima ( $C_{max}$ ) como el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) se explorarán gráficamente para determinar la proporcionalidad de la dosis.

40 40 Se usarán parámetros estadísticos descriptivos para resumir los parámetros PD de la inhibición de 2-HG para cada cohorte de dosis y, cuando sea apropiado, para toda la población. Se evaluará la relación PK/PD del compuesto 1 o el compuesto 2 y la inhibición de 2-HG.

45 45 La respuesta al tratamiento se evaluará por los investigadores del centro usando los criterios de IWG para la LMA. La respuesta objetiva se define como que incluye todas las respuestas de CR, CRi (incluyendo CRp), PR y MLFS. Las respuestas en cada punto de tiempo y la mejor respuesta serán enumeradas por el paciente; se resumirán la tasa de respuesta global y la ORR mejores y se calcularán los intervalos de confianza (IC) del 95 % bilaterales en las tasas de respuesta. El tiempo hasta la respuesta/remisión también se enumerará y resumirá si procede.

50 50 Los resultados de tiempo hasta acontecimiento, incluyendo DOR, EFS y OS, se evaluarán usando métodos de Kaplan-Meier, si procede. Se producirán estimaciones de mediana, 3 meses, 6 meses y 1 año con IC al 95 % asociados, si procede.

55 55 En determinadas realizaciones, los pacientes con LMA tratados con el compuesto 1 y la terapia de inducción y consolidación contra LMA, por ejemplo, que se someten al protocolo clínico proporcionado en el presente documento, mostrarán una respuesta al tratamiento. En algunas realizaciones, la respuesta al tratamiento es una respuesta completa (CR), un estado libre de leucemia morfológica (MLFS), una remisión completa morfológica con recuperación incompleta de neutrófilos (CRi), remisión completa morfológica con recuperación incompleta de plaquetas (CRp) o una remisión parcial (PR), según los criterios de respuesta del IWG modificados para la LMA (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003; 21(24):4642-9). En algunas realizaciones, la respuesta al tratamiento es una mejora hematológica. En determinadas realizaciones, los pacientes con LMA tratados con el compuesto 1 y la terapia de inducción y consolidación contra LMA en los métodos proporcionados en el presente documento mostrarán una mejora en la supervivencia libre de acontecimientos (EFS), la duración de la respuesta (DOR), el tiempo hasta la respuesta (TTR) y/o la supervivencia global (OS).

Por tanto, habiendo descritos varios aspectos de varias realizaciones, debe apreciarse que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Se pretende que tales alteraciones, modificaciones y mejoras formen parte de esta divulgación. Por consiguiente, la descripción y los dibujos anteriores son únicamente a modo de ejemplo.

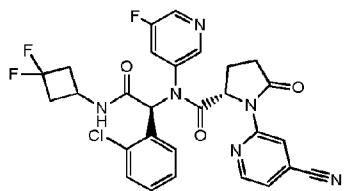
5

## REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) mutante para su uso en un método de tratamiento de leucemia mielógena aguda (LMA), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y

5 a) un régimen de terapia de inducción que consiste en una combinación de citarabina y daunorrubicina o una combinación de citarabina e idarrubicina; y

10 b) un régimen de terapia de consolidación que consiste en citarabina; en el que el inhibidor de IDH1 mutante es (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (compuesto 2), que tiene la siguiente fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un tautómero, un estereoisómero, un isotopólogo o un polimero de la misma, y se administra tanto con la terapia de inducción como con la de consolidación, y en el que la LMA se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1.

20 2. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la dosis de citarabina usada como terapia de inducción es de entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día.

25 3. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método según la reivindicación 2, en el que la dosis de citarabina es de entre aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día, preferiblemente

en el que la dosis de citarabina es de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día.

30 4. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la dosis de citarabina usada como terapia de consolidación es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup>/día, preferiblemente

35 en el que la dosis de citarabina es de entre aproximadamente 1 g/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 5 g/m<sup>2</sup>/día, más preferiblemente

en el que la dosis de citarabina es de 1 g/m<sup>2</sup>/día, o 1,5 g/m<sup>2</sup>/día, o 2 g/m<sup>2</sup>/día, o 3 g/m<sup>2</sup>/día.

40 5. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la daunorrubicina se administra a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día, preferiblemente

en el que la daunorrubicina se administra a una dosis de entre aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día, más preferiblemente

45 en el que la daunorrubicina se administra a una dosis de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>/día.

50 6. Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que la idarrubicina se administra a una dosis de entre aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>/día, preferiblemente

en el que la idarrubicina se administra a una dosis de entre aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>/día, más preferiblemente

55 en el que la idarrubicina se administra a una dosis de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>/día.

60 7. Inhibidor de IDH1 para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que el régimen de terapia de inducción consiste en una combinación de citarabina y daunorrubicina, en el que la citarabina se administra durante 7 días y la daunorrubicina se administra durante 3 días.

8. Inhibidor de IDH1 para su uso en un método según la reivindicación 1, en el que el régimen de terapia de inducción consiste en una combinación de citarabina e idarrubicina, en el que la citarabina se administra durante 7 días y la idarrubicina se administra durante 3 días.

5 9. Inhibidor de IDH1 para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 20 a 2000 mg/día, o  
en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 50 a 500 mg/día, o

10 en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 50 mg/día, o  
en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 75 mg/día, o  
en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 100 mg/día.

15 10. Inhibidor de IDH1 para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la dosis del compuesto 2 es de aproximadamente 500 mg/día.

20 11. Inhibidor de IDH1 para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la LMA se selecciona de LMA de diagnóstico reciente, LMA no tratada, LMA que surge de síndrome mielodisplásico, LMA que surge de un trastorno hematológico antecedente y LMA que surge después de la exposición a una lesión genotóxica.

FIG. 1

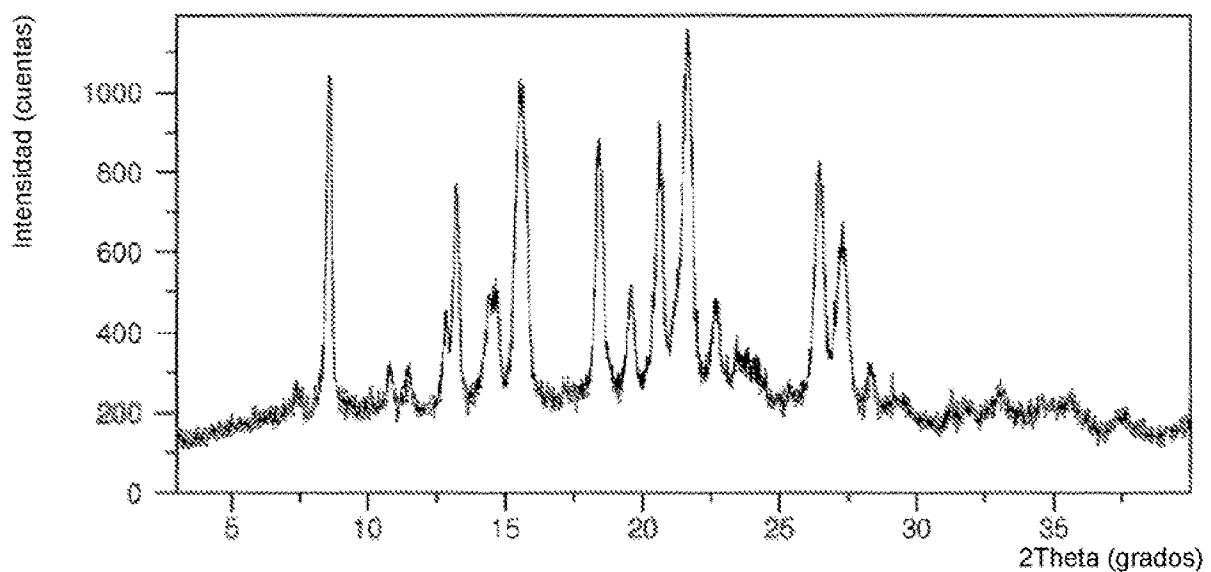


FIG. 2

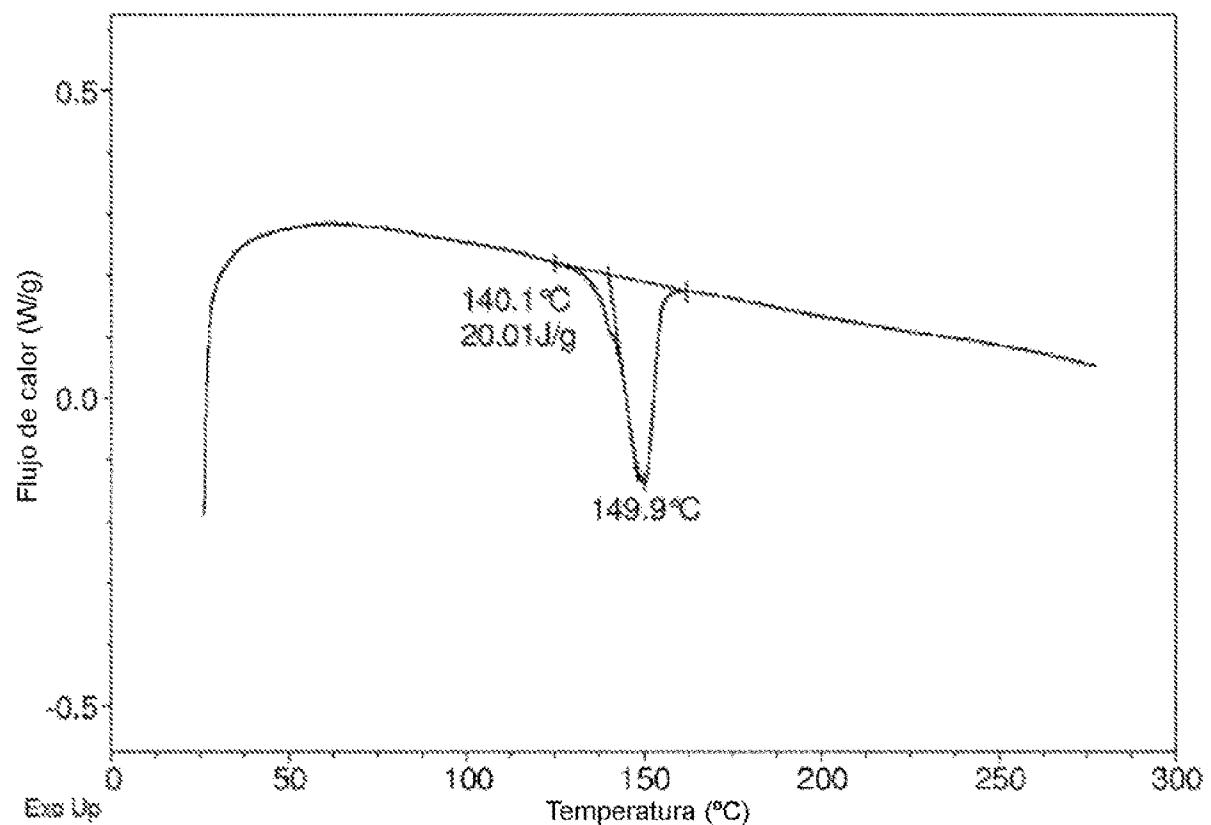


FIG. 3

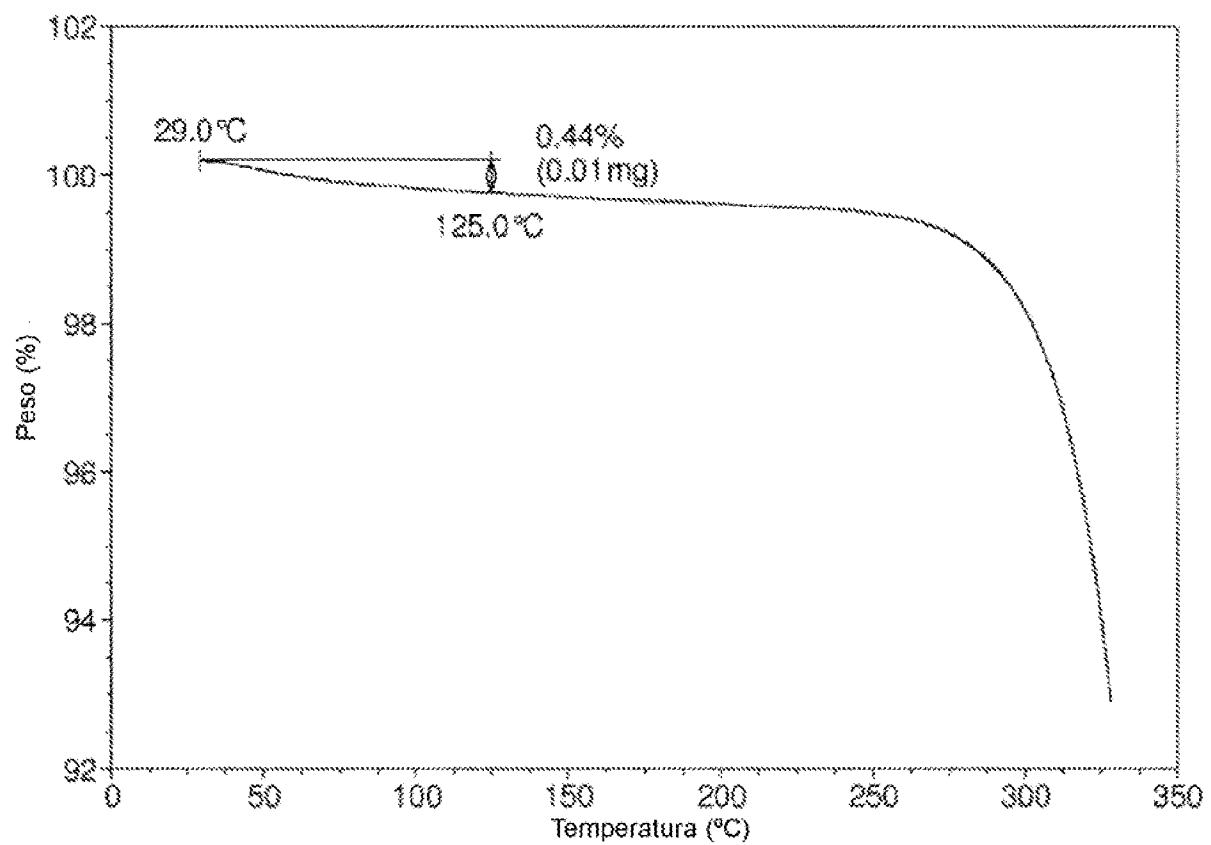


FIG. 4

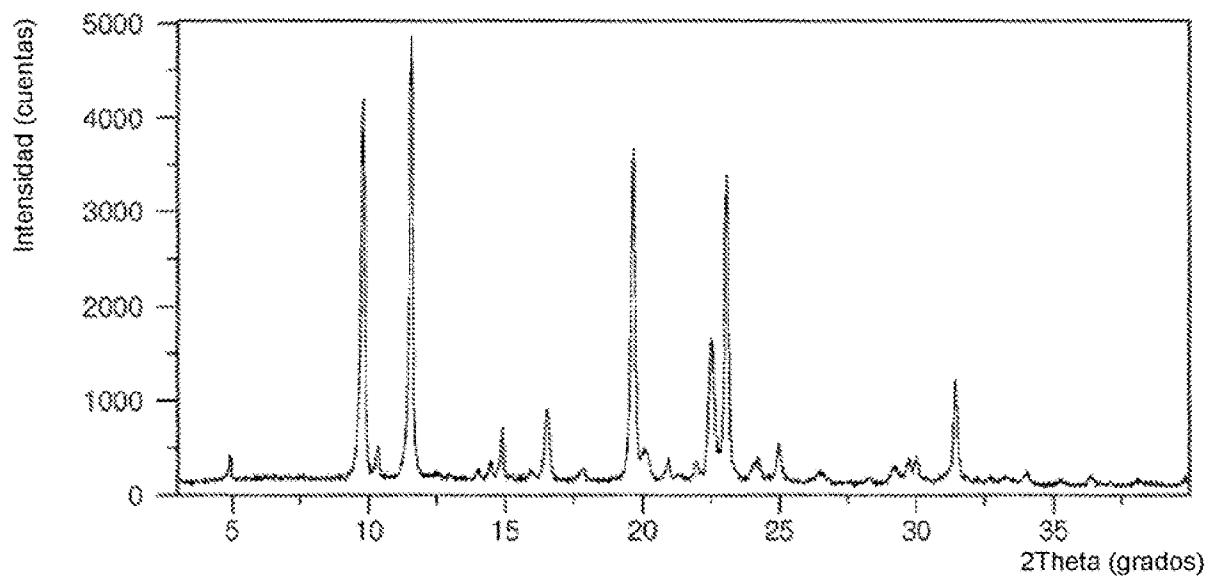


FIG. 5

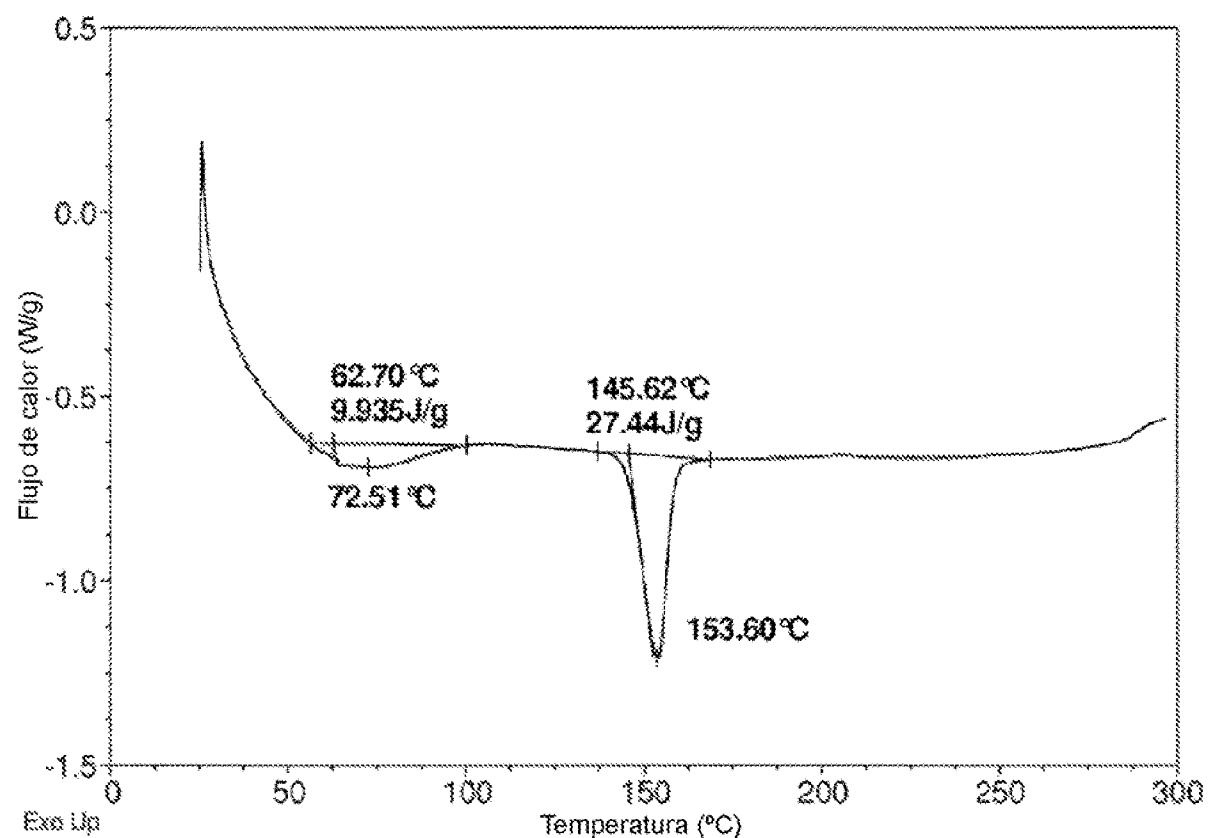


FIG. 6

