

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 950**

51 Int. Cl.:
C07D 487/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05799991 .4**
96 Fecha de presentación: **12.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1799685**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Formas polimorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6h-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona**

30 Prioridad:
22.09.2004 US 612459 P
09.05.2005 US 679296 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
PFIZER, INC.
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US y
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED

72 Inventor/es:
LIU, Jia;
NAYYAR, Naresh;
GUO, Ming;
WU, Zhen-Ping;
BORER Bennett C.;
SRIRANGAM, A.N.;
MITCHELL, Mark B.;
LI, Yi y
CHU, Jan-Jon

74 Agente/Representante:
Illescas Taboada, Manuel

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).

ES 2 382 950 T3

DESCRIPCIÓN

Formas polimorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6h-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona.

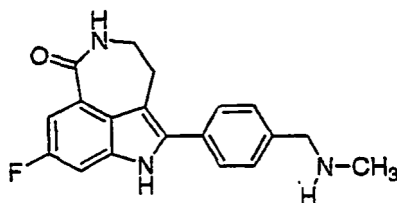
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/612.459 presentada el 22 de septiembre de 2004 y de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/679.296 presentada el 9 de mayo de 2005.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formas polimorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, y a métodos para su preparación. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen al menos una forma polimórfica y al uso terapéutico o profiláctico de dichas formas polimorfas y composiciones.

Antecedentes de la invención

El compuesto 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona representado por la fórmula 1



1

es una pequeña molécula inhibidora de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP). El compuesto de fórmula 1 y las sales del mismo pueden prepararse según se describe en la patente de EE.UU. N° 6.495.541; en la Solicitud PCT N° PCT/IB2004/000915, en la Publicación Internacional N° WO 2004/087713; y en la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. N° 60/612.457.

Hasta la fecha se han identificado dieciocho enzimas en la familia de las PARP mediante su homología en las secuencias de ADN, y se han investigado las propiedades bioquímicas y enzimáticas de siete de ellas: PARP-1 y PARP-2 son estimuladas por la ruptura de las hebras de ADN, PARP-3 interactúa con PARP-1 y el centrosoma, PARP-4, también conocida como PARP de bóveda (*vault PARP*, VPARP), es la PARP más grande y se asocia con bóvedas citoplasmáticas, las tanquirasas 1 y 2 (PARP-5a y 5b) se asocian con proteínas teloméricas, y la función de la PARP-7 (TiPARP) no está clara actualmente pero se cree que está implicada en la función de los linfocitos T y puede poli(ADP-ribosilar) histonas (Ame JC, Splenlehauer C y de Murcia G., *The PARP Superfamily*. Bioessays 26:882-893 (2004)). Los estudios farmacológicos han demostrado que el compuesto de fórmula 1 es un inhibidor de la PARP-1 ($K_i = 1,4$ nM) y la PARP-2 ($K_i = 0,17$ nM). Basándonos en las similitudes estructurales en las secuencias de aminoácidos entre las enzimas PARP, el compuesto de fórmula 1 probablemente se una asimismo con alta afinidad a los otros miembros de la familia.

La reparación mediada por enzimas de rupturas en hebras simples o dobles del ADN es un mecanismo potencial de resistencia a la radioterapia y a fármacos citotóxicos, cuyo mecanismo depende del daño al ADN. La inhibición de las enzimas reparadoras del ADN es por tanto una estrategia para la potenciación de estos agentes. La PARP-1, el miembro mejor caracterizado de la familia de las PARP, es una enzima nuclear que, tras su activación por un daño al ADN, media en la transferencia de fragmentos de ADP-ribosa desde el NAD⁺ hacia varias proteínas aceptoras. Dependiendo del grado del daño producido al ADN, la activación de la PARP-1 y la subsiguiente poli(ADP-ribosil)ación median en la reparación del ADN dañado o inducen la muerte celular. Cuando el daño al ADN es moderado, la PARP-1 juega un papel significativo en el proceso de reparación del ADN. Por el contrario, en el caso de un daño masivo al ADN, la excesiva activación de la PARP-1 agota las reservas de ATP (en un esfuerzo por reponer el NAD⁺), que finalmente conduce a la mortalidad celular por necrosis (Tentori L, Portarena I, Graziani G. Potential applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Pharmacol Res* 2002, 45, 73-85). Esta activación de la PARP también puede dar lugar a la liberación de AIF (factor inductor de la apoptosis, *apoptosis-inducing factor*) desencadenando una vía apoptótica independiente de la caspasa (Hong SJ, Dawson TM y Dawson VL, Nuclear and mitochondrial conversations in cell death: PARP-1 and AIF. *Trends in Pharmacological Sciences* 25:259-264 (2004)).

Como resultado del doble papel de la PARP-1, los inhibidores de esta enzima, tales como la 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona representada por la fórmula 1, pueden tener un papel como agentes quimiosensibilizantes (evitando la reparación del ADN, por ejemplo, después de una

terapia anticancerosa), o como tratamientos para varias enfermedades y estados tóxicos que implican un estrés oxidativo o inducido por óxido nítrico, y la subsiguiente hiperactivación de la PARP. Dichos estados incluyen alteraciones neurológicas y neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer) (Love S, Barber R, Wilcock GK. Increased poly(ADP-ribosylation) of nuclear proteins in Alzheimer's disease. *Brain* 1999; 122: 247-53; Mandir AS, Przedborski S, Jackson-Lewis V, y col., Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1999; 96: 5774-9); alteraciones cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, lesión por isquemia y reperfusión) (Pieper AA, Walles T, Wel G, y col., Myocardial postischemic injury is reduced by poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene disruption. *J Mol Med* 2000; 6: 271-82; Szab6 G, Bährle S, Stumpf N, y col., Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition reduces reperfusion injury after heart transplantation. *Circ Res* 2002; 90: 100-6; patente de EE.UU. 6.423.705); enfermedades inflamatorias, (Szab6 C, Dawson V., Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia-reperfusion. *TIPS* 1998; 19: 287-98); alteraciones vasculares diabéticas (Soriano FG, Virág L, Szab6 C., Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. *J Mol Med* 2001; 79: 437-48); artritis (Szab6 C, Virág L, Cuzzocrea S, y col., Protection against peroxynitrite-induced fibroblast injury and arthritis development by inhibition of poly(ADP-ribose) synthase. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1998; 95: 3867-72); y nefrotoxicidad inducida por cisplatino (Racz I, Tory K, Gallyas F, y col., BGP-15 - a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor - protects against nephrotoxicity of cisplatin without compromising its antitumor activity. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1099-111). Adicionalmente, se demostró que las células tumorales deficientes en BRCA2 son muy sensibles a los inhibidores de la PARP-1 solos (Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ y Helleday T., "Specific killing of BRCA2 deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase," *Nature*: en la prensa). Los inhibidores de la PARP también están implicados en el aumento de la inducción de la expresión del gen Reg en células p y del gen HGF, y consecuentemente, promueven la proliferación de células β pancreáticas de los islotes de Langerhans y suprimen la apoptosis de las células (Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2004/0091453; Publicación PCT N° WO 02/00665). Además, los inhibidores de la PARP también se usan en preparaciones cosméticas, especialmente en lociones para después del sol (Publicación PCT N° WO 01/82877). Actualmente no hay comercializados inhibidores de la PARP.

El cáncer sigue siendo una enfermedad con muchas necesidades médicas no cubiertas. La quimioterapia citotóxica sigue siendo el pilar de la terapia sistémica para la mayoría de los cánceres, particularmente en enfermedades en etapas tardías. Sin embargo, para los pacientes con enfermedades avanzadas o metastásicas, pocos de los agentes o regímenes quimioterapéuticos citotóxicos han sido eficaces para aumentar la supervivencia global. Adicionalmente, la pequeña ventana terapéutica asociada con los agentes citotóxicos da como resultado una significativa toxicidad junto con una eficacia subóptima. Por lo tanto, un quimiosensibilizante que aumente la eficacia de los fármacos citotóxicos a dosis bien toleradas cubriría una necesidad crítica para los pacientes oncológicos. Las solicitudes de patente provisionales de EE.UU. N° 60/612.458 y 60/683.006, tituladas "Combinaciones terapéuticas que comprenden inhibidores de las primerasas de poli(ADP-Ribosa)" describen combinaciones farmacéuticas de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona.

Para preparar composiciones farmacéuticas que contienen 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona para su administración a mamíferos, hay una necesidad de producir este compuesto en una forma que tenga unas propiedades físicas susceptibles de una formulación fiable. Consecuentemente, hay una necesidad en la técnica de proporcionar formas mejoradas de la 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona con propiedades mejoradas, tales como una solubilidad o biodisponibilidad mejoradas y estabilidad al calor, a la humedad y a la luz.

Resumen de la invención

En una forma de realización, la invención proporciona una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma I, con un patrón por difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 10,9, 19,3, 22,9 y 25,0, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.

En otra forma de realización, la invención proporciona una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma II, con un patrón por difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 11,2, 14,0, 20,1 y 23,1, y en la que dicho polimorfo es anhidro.

En otra forma de realización, la invención proporciona una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma III, con un patrón por difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 10,7, 11,0, 19,4, y 25,1, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.

En otra forma de realización, la invención proporciona una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma V, con un patrón por difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos

ángulos de difracción (2θ) de 10,8, 14,8, 21,6, y 25,8, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.

En otra forma de realización, la invención proporciona una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma VI, con un patrón por difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 14,8, 20,0, 22,3, y 23,5.

En otra forma de realización, la invención proporciona una forma sólida de una sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la forma sólida comprende al menos dos de las anteriores Formas polimorfas I, II, III, V, VI.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma I según se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma II según se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma III según se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma V según se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma VI según se definió anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de una sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la forma sólida comprende al menos dos de las siguientes formas: Formas polimorfas I, II, III, V, VI, según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma I según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma II según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma III según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma V según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma VI según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar un estado de enfermedad en un mamífero mediado por la actividad de la

polimerasa de poli(ADP-ribosa), comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de una sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la forma sólida comprende al menos dos de las siguientes formas: Formas polimorfas I, II, III, V, VI según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma I según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma II según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma III según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma V según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma VI según se definió anteriormente.

También se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de una sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la forma sólida comprende al menos dos de las siguientes formas: Formas polimorfas I, II, III, V, VI según se definió anteriormente.

Definiciones

El término "Compuesto I" se refiere a la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona. El término "el compuesto de fórmula **1**" se refiere a la 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, base libre.

El término "agente activo" o "principio activo" se refiere a una forma polimorfa de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona ("Compuesto I"), o a una forma sólida que comprende dos o más formas polimorfas o formas amorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I).

El término "temperatura ambiente" se refiere a un estado de temperatura que se encuentra típicamente en un entorno de laboratorio. Ésta incluye el intervalo aproximado de temperatura de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30°C.

El término "amorfo" se refiere a una forma no cristalina de un compuesto.

El término "base acuosa" se refiere a cualquier base orgánica o inorgánica. Las bases acuosas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, bicarbonatos metálicos, tales como bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares.

El término "disolvente aromático" se refiere a un disolvente orgánico que posee una fracción aromática, incluyendo a modo de ejemplo únicamente, isómeros de benceno, tolueno, xileno o mezclas de los mismos, y similares.

El término "estabilidad química" se refiere a un tipo de estabilidad en la que un compuesto en particular mantiene su integridad química, e incluye, pero no se limita a, estabilidad térmica, fotoestabilidad e higroestabilidad.

El término "cantidad detectable" se refiere a una cantidad o cantidad por unidad de volumen que puede ser detectada usando técnicas convencionales, tales como difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de

barrido, HPLC, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FT-IR), espectroscopía Raman y similares.

El término "exposición a la humedad" se refiere al proceso de exponer una sustancia a vapor de agua en un humidificador, cámara de humedad o cualquier aparato capaz de controlar la humedad relativa. El término también puede describir el proceso de exponer una sustancia a la humedad ambiental, como durante el almacenamiento.

El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de las células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de pituitaria o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres. En otra forma de realización de dicho método, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitándose a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

El término "disolvente inerte" se refiere a cualquier disolvente o componente líquido de una suspensión que no reacciona químicamente con otros componentes en una disolución o suspensión. Algunos disolventes inertes incluyen, a modo de ejemplo únicamente, disolventes apróticos tales como disolventes aromáticos, acetato de etilo, acetona, metil terc-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y similares. Algunos disolventes próticos incluyen, a modo de ejemplo únicamente, metanol, etanol, isómeros de propanol, isómeros de butanol y similares.

El término "mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP)" se refiere a procesos biológicos o moleculares que están regulados, modulados o inhibidos por la actividad de la PARP. Para ciertas aplicaciones, se prefiere la inhibición de la actividad de la PARP asociada con el cáncer. La presente invención divulga métodos para modular o inhibir la actividad de la PARP, por ejemplo en mamíferos, administrando formas polimorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I), o una forma sólida que comprende dos o más formas polimorfas Compuesto I. La actividad o la eficacia de los polimorfos del Compuesto I, o una forma sólida que comprende dos o más formas polimorfas del Compuesto I, puede medirse según se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 6.495.541 y en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/612.458.

El término "cantidad mínima" se refiere a la mínima cantidad de disolvente requerida para disolver completamente una sustancia a una temperatura dada.

Según se usa en este documento, el término "polimorfo" se refiere a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto y otras formas moleculares en estado sólido incluyendo pseudopolimorfos, tales como hidratos (por ejemplo, el agua unida presente en la estructura cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes unidos distintos al agua) del mismo compuesto. Los diferentes polimorfos cristalinos tienen diferentes estructuras cristalinas debido al diferente empaquetamiento de las moléculas en la red. Esto da como resultado una diferente simetría cristalina y/o parámetros celulares unitarios que influyen directamente en sus propiedades físicas, tales como las características de difracción por rayos X de los cristales o los polvos. Un polimorfo diferente, por ejemplo, difractará en general a un conjunto de ángulos diferentes y dará diferentes valores para las intensidades. Por lo tanto, puede usarse una difracción de rayos X en polvo para identificar diferentes polimorfos, o una forma sólida que comprenda más de un polimorfo, de una forma reproducible y fiable (S. Byrn y col., *Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations*, Pharmaceutical research, Vol. 12, N° 7, págs. 945-954, 1995; J. K. Haleblan y W. McCrone, *Pharmaceutical Applications of Polymorphism*, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 58, N° 8, págs. 911-929, 1969). Las formas cristalinas polimorfas son de interés para la industria farmacéutica, y especialmente aquellas implicadas en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Si la forma polimorfa no se mantiene constante durante los estudios clínicos o de estabilidad, la forma de dosificación exacta usada o estudiada pueden no ser comparables de un lote a otro. También es deseable tener procesos para producir un compuesto con la forma polimorfa elegida con una elevada pureza cuando el compuesto se usa en estudios clínicos o en productos comerciales, dado que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos indeseados. Ciertas formas polimorfas pueden mostrar una estabilidad termodinámica mejorada, o pueden ser más fácilmente elaboradas con elevada pureza en grandes cantidades, y por lo tanto ser más adecuadas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas. Ciertos polimorfos pueden mostrar otras propiedades físicas ventajosas tales como la ausencia de tendencias higroscópicas, una solubilidad mejorada y unas tasas de disolución mejoradas debido a las diferentes energías de red.

El término "intensidades de pico" se refiere a las intensidades relativas de señal dentro de un patrón de difracción de rayos X dado. Los factores que pueden afectar a las intensidades relativas de pico son el espesor de la muestra y la orientación preferida (es decir, las partículas cristalinas no están distribuidas aleatoriamente).

El término "posiciones de pico" según se usa en este documento se refiere a las posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de pico están directamente relacionadas con el tamaño de la celda unitaria. Los picos, identificados por sus respectivas posiciones del pico, se han extraído a partir de patrones de difracción para las diversas Formas polimorfas I, II, III, IV, V y VI de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I).

El término "PEG" se refiere a polietilenglicol. El PEG está disponible comercialmente con diferentes intervalos de longitudes de cadena de polímero, y por lo tanto, de viscosidades. El PEG 400 es soluble en alcoholes, acetona, benceno, cloroformo, ácido acético, CCl₄ y agua.

El término "portador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material (o materiales) que puede(n) estar incluido(s) con un agente farmacéutico en particular para formar una composición farmacéutica, y puede(n) ser sólido(s) o líquido(s). Algunos ejemplos de portadores sólidos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina agar, pectina, acacia, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Algunos ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir material de liberación retardada o de liberación prolongada conocido en la materia, tal como monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo solo o con cera, etil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metacrilato de metilo y similares.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos o polimorfos descritos en este documento, o sales o solvatos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como portadores y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

El término "recristalizar" se refiere al proceso de disolver completamente un sólido en un primer disolvente con calor, si fuera necesario, e inducir después una precipitación, habitualmente enfriando la disolución o añadiendo un segundo disolvente en el que el sólido es poco soluble.

El término "humedad relativa" se refiere a la proporción entre la cantidad de vapor de agua en el aire a una temperatura dada y la cantidad máxima de vapor de agua que puede mantenerse a esa temperatura y presión, expresada como un porcentaje.

El término "intensidad relativa" se refiere a un valor de intensidad derivado de un patrón de difracción por rayos X de una muestra. A la escala de intervalos de ordenadas completa para un patrón de difracción se le asigna un valor de 100. Un pico con una intensidad de entre aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 100% en esta escala de intensidad se denomina muy fuerte (*very strong*, vs); un pico con una intensidad de entre aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 25% se denomina fuerte (*strong*, s). Los picos adicionales más débiles están presentes en patrones de difracción típicos, y también son característicos de un polimorfo dado.

El término "suspensión" se refiere a una sustancia sólida suspendida en un medio líquido, típicamente agua o un disolvente orgánico.

El término "separar de" se refiere a una etapa en una síntesis en la que el agente deseado se aísla de otros agentes no deseados incluyendo, pero no limitándose a, cualquiera de las siguientes etapas: filtrado, lavado con disolvente adicional o agua, secado con calor y o a vacío.

El término "sustancialmente pura" con referencia a una forma polimorfa en particular de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I) significa que la forma polimorfa incluye menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, preferiblemente menos del 3%, preferiblemente menos del 1% en peso de impurezas, incluyendo otras formas polimorfas del Compuesto I. Dicha pureza puede determinarse, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo.

Una "cantidad eficaz" pretende significar aquella cantidad de un agente que inhibe significativamente la proliferación y/o evita la desdiferenciación de una célula eucariota, por ejemplo, una célula de mamífero, de insecto, vegetal o fúngica, y es eficaz para la utilidad indicada, por ejemplo, un tratamiento terapéutico específico

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto o polimorfo que se está administrando que aliviará hasta cierto punto o más los síntomas de la alteración que se está tratando. Con referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- (1) reducir el tamaño del tumor;
- (2) inhibir (esto es, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) la metástasis tumoral;
- (3) inhibir hasta cierto punto (esto es, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) el crecimiento tumoral, y

(4) aliviar hasta cierto punto (o preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

El término "valor de 2 theta" o "2θ" se refiere a la posición del pico basada en la configuración experimental del experimento de difracción por rayos X, y es una unidad de abscisas habitual en los patrones de difracción. La configuración experimental requiere que si una reflexión es difractada cuando el haz entrante forma un ángulo theta (θ) con un cierto plano de la red, el haz reflejado se registra a un ángulo 2 theta (2θ).

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o anular una alteración hiperproliferativa y/o los síntomas que conlleva. Particularmente, con respecto al cáncer, estos términos significan simplemente que aumentará la esperanza de vida de un individuo afectado por un cáncer, o que se reducirán uno o más de los síntomas de la enfermedad.

El término "a vacío" se refiere a las presiones típicas obtenibles mediante una bomba de vacío con aceite de laboratorio o diafragmática sin aceite.

El término "patrón de difracción de rayos X en polvo" se refiere al difractograma o los parámetros observados experimentalmente derivados del mismo. Los patrones de difracción de rayos X en polvo se caracterizan por las posiciones de pico (abscisa) y las intensidades de pico (ordenada).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa I (hidrato A) de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I).

La Figura 2 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa I (hidrato A) del Compuesto I.

La Figura 3 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa I ((hidrato A) del Compuesto I. Un perfil típico muestra una endotermia con inicio a los 202°C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

La Figura 4 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I.

La Figura 5 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I.

La Figura 6 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I. Un perfil típico muestra una endotermia con inicio a los 205°C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

La Figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa III (hidrato B) del Compuesto I.

La Figura 8 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa III (hidrato B) del Compuesto I.

La Figura 9 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa III (hidrato B) del Compuesto I. Un perfil típico muestra una endotermia con inicio a los 203°C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

La Figura 10 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa IV (solvato en MeOH) del Compuesto I.

La Figura 11 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa IV (solvato en MeOH) del Compuesto I.

La Figura 12 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa IV (solvato en MeOH) del Compuesto I. Un perfil típico muestra una endotermia con inicio a los 204°C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

La Figura 13 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa V (hidrato C) del Compuesto I.

La Figura 14 es un estudio Raman en suspensión acuosa de la Forma polimorfa V (hidrato C) del Compuesto I.

La Figura 15 es un perfil de solubilidad según el pH de la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I.

La Figura 16 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa V (hidrato C) del Compuesto I.

La Figura 17 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa V (hidrato C) del Compuesto I.

La Figura 18 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa VI del Compuesto I.

La Figura 19 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa VI del Compuesto I.

La Figura 20 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma polimorfa VI del Compuesto I.

La Figura 21 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de una forma amorfa del Compuesto I.

La Figura 22 es un espectro de absorción infrarroja de una forma amorfa del Compuesto I.

La Figura 23 es un diagrama espectral de Raman de una forma amorfa del Compuesto I.

La Figura 24 es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una forma amorfa del Compuesto I.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente se ha averiguado que la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I) puede existir en más de una forma cristalina polimorfa. Estas formas pueden usarse en un producto formulado para el tratamiento de un estado patológico en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP), incluyendo el cáncer. Cada forma puede tener una o más ventaja sobre las otras en biodisponibilidad, estabilidad o elaborabilidad. Se ha descubierto que las formas polimorfas cristalinas del Compuesto I son más adecuadas para su preparación y manipulación a granel que otras formas polimorfas. También existe una forma amorfa del Compuesto I. Los procesos para producir estas formas polimorfas y la forma amorfa con elevada pureza se describen en este documento. También se proporcionan procesos para la preparación de cada forma polimorfa y de la forma amorfa del Compuesto I, sustancialmente exentas de otras formas polimorfas del Compuesto I. Adicionalmente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I en diferentes formas polimorfas según se discutió anteriormente, y divulga métodos para tratar un estado patológico en un mamífero mediado por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP) mediante la administración de dichas formulaciones farmacéuticas.

I. Formas polimorfas de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (Compuesto I)

La presente invención proporciona varias formas cristalinas polimorfas del Compuesto I. Cada forma cristalina del Compuesto I puede ser caracterizada mediante uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X en polvo (es decir, picos de difracción de rayos X a diversos ángulos de difracción (2 θ)); inicio del punto de fusión (e inicio de la deshidratación de las formas hidratadas) según ilustran las endotermias de un termograma por calorimetría diferencial de barrido (DSC); patrón del diagrama del espectro de FT-IR; patrón del diagrama del espectro Raman; solubilidad en agua; fotoestabilidad según las condiciones de alta intensidad luminosa de la Conferencia de Armonización Internacional (*International Conference on Harmonization*, ICH); y estabilidad física y química durante el almacenamiento. Por ejemplo, las muestras de las Formas polimorfas I, II, III, IV (compuesto de referencia), V y VI del Compuesto I fueron caracterizadas por las posiciones e intensidades relativas de los picos en sus patrones de difracción de rayos X en polvo. Los parámetros de difracción de rayos X en polvo difieren para cada una de las Formas polimorfas I, II, III, IV, V y VI del Compuesto I. Estas Formas polimorfas del Compuesto I pueden distinguirse por tanto usando la difracción de rayos X en polvo.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo para cada forma polimorfa de la invención con un difractómetro de rayos X Shimadzu XRD-6000 o un Bruker Discover D8 equipado con una fuente de rayos X de Cu que opera a 40 kV y 30 mA o a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Para el difractómetro de rayos X Shimadzu XRD-6000, las muestras se colocaron en un soporte de muestras y después se compactaron y suavizaron con un portaobjetos esmerilado. Durante el análisis, las muestras se hicieron rotar a 60 rpm y se analizaron a partir de unos ángulos de 4 a 40 grados (θ -2 θ) a 5 grados por minuto con un avance de grado de 0,04, o a 2 grados por minuto con un avance de grado de 0,02. Si el material disponible estaba limitado, las muestras se colocaron en una placa de silicio (sin ruido de fondo) y se analizaron sin rotación. Los picos de difracción de rayos X, caracterizados por asignaciones de posiciones e intensidades de los picos, se han extraído a partir del difractograma de rayos X en polvo para cada una de las formas polimorfas del Compuesto I. Para el Bruker Discover D8, las muestras se colocaron en un portaobjetos esmerilado y se suavizaron con un papel de pesada. Las muestras se analizaron a partir de unos ángulos de de 4 a 40 grados (θ -2 θ). El experto en la materia apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán alguna variabilidad interaparato, típicamente como mucho de 0,1°. Consecuentemente, cuando las formas polimorfas se describen por los picos característicos de difracción de rayos X en polvo, debería entenderse que las posiciones de los picos (2 θ) engloban dicha variabilidad. De forma similar, cuando se describen las formas sólidas de la presente invención por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente igual al mostrado en una figura dada, el término "esencialmente igual" pretende englobar dicha variabilidad interaparato en las posiciones de los picos de difracción. Además, el experto en la materia apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán una variabilidad interaparato, así como una variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y deben considerarse únicamente como medidas cualitativas.

Las diferentes formas polimorfas del Compuesto I también se distinguieron usando calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC mide la diferencia en la energía térmica captada entre una disolución de muestra y un disolvente de referencia apropiado con el incremento en la temperatura. Los termogramas de DSC se caracterizan por unas endotermias (que indican captación de energía) y también por unas exotermias (que indican liberación de energía), típicamente según se calienta la muestra.

Los termogramas de DSC (calorimetría diferencial de barrido) se obtuvieron usando un instrumento TA DSC Q1000 y un instrumento Mettler Toledo DSC821e a una tasa de barrido de 5°C/min sobre un intervalo de temperatura de 25-250°C. Para el análisis por DSC, las muestras se pesaron en recipientes de aluminio herméticos que se precintaron y se perforaron con único agujero. Dependiendo de diversos factores, las endotermias mostradas por los compuestos de la invención pueden variar en aproximadamente 0,01-5°C para la fusión del polimorfo cristalino por encima o por debajo de las endotermias representadas en las figuras anexas. Los factores responsables de dicha

variación incluyen la tasa de calentamiento (es decir, la tasa de barrido) a la cual se realiza el análisis por DSC, la forma en que se define y determina la temperatura de inicio de la DSC, el estándar de calibración, la calibración del instrumento, la humedad relativa y la pureza química de la muestra. Para cualquier muestra dada, las endotermias observadas también pueden diferir de un instrumento a otro; sin embargo, generalmente estarán en unos intervalos definidos en este documento siempre que los instrumentos estén calibrados de forma similar.

Los espectros de difracción Raman se obtuvieron usando un espectrómetro de dispersión Raman de Kaiser Optical Instruments, Raman RXN1. La fuente de luz de excitación era un láser de diodo estabilizado de 785 nm de cavidad externa. El detector era un dispositivo de carga acoplada (*charge-coupled device*, CCD). La resolución era de 4 cm^{-1} .

Los espectros infrarrojos se registraron con un espectrofotómetro Bruker Vector33 FT-IR. La muestra de la sustancia medicamentosa se molió con bromuro potásico y se comprimió en una pella. La pella se barrió desde 4.000 cm^{-1} hasta 400 cm^{-1} . Los picos principales eran notables entre 3.400 cm^{-1} y 500 cm^{-1} .

Las diferentes formas polimorfas del Compuesto I también pueden distinguirse por las diferentes estabilidades y las diferentes solubilidades.

En una forma de realización, las formas polimorfas de la presente invención son sustancialmente puras, lo que significa que cada forma polimorfa del Compuesto I incluye menos del 10%, por ejemplo menos del 5%, o por ejemplo menos del 3%, o incluso además, por ejemplo, menos del 1% en peso de impurezas, incluyendo otras formas polimorfas del Compuesto I.

Las formas sólidas de la presente invención también pueden comprender más de una forma polimorfa. El experto en la materia reconocerá que las formas cristalinas de un compuesto dado pueden existir en formas sustancialmente puras de un único polimorfo, y también pueden existir en una forma cristalina que comprende dos o más polimorfos diferentes. Cuando una forma sólida comprende dos o más polimorfos, el patrón de difracción por rayos X tendrá unos picos característicos de cada uno de los polimorfos individuales de la presente invención. Por ejemplo, una forma sólida que comprenda dos polimorfos tendrá un patrón de difracción de rayos X en polvo que es una convolución de los dos patrones de difracción por rayos X que se corresponden con las formas polimorfas sustancialmente puras. En una forma de realización, por ejemplo, una forma sólida de la presente invención que contiene una primera y una segunda forma polimorfa, contiene al menos un 10% del primer polimorfo. En una forma de realización adicional, la forma sólida contiene al menos un 20% del primer polimorfo. Formas de realización aún más adicionales contienen al menos un 30%, al menos un 40% o al menos un 50% el primer polimorfo. El experto en la materia reconocerá que son posibles muchas de dichas combinaciones de varios polimorfos individuales en cantidades variables.

En la siguiente discusión se proporcionan los datos de difracción por rayos X y de absorción infrarroja para varios polimorfos. Aunque los ángulos de difracción medidos se indican con dos cifras decimales, debería apreciarse que la precisión de los ángulos de difracción es de $\pm 0,1^\circ$, según se describió anteriormente.

A. Forma polimorfa IV (solvato en metanol; compuesto de referencia)

La Forma polimorfa IV del Compuesto I puede prepararse mediante la fosforilación del compuesto 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}-1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona representado por la fórmula 1 en metanol.

La Forma polimorfa IV del Compuesto I es física y químicamente estable a 40°C con una humedad relativa del 75% durante al menos 3 meses.

La Forma polimorfa IV del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de $4,5\text{ mg/mL}$ a pH 5,4.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma IV según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2θ): 8,20, 13,52, 14,88, 16,48, 18,08, 19,14, 20,26, 21,06, 22,08, 23,00, 24,80, 25,54, 26,42, 27,14, 28,36, 29,02, 29,92, 30,58, 32,48, 33,42, 34,8, 35,32, 36,22, 36,78, 37,44, 39,08. La Figura 10 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma IV.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma IV según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm^{-1}): 536,57, 600,07, 634,53, 657,47, 792,30, 840,23, 859,36, 873,69, 896,83, 951,68, 1021,79, 1092,70, 1135,05, 1215,91, 1259,88, 1320,12, 1352,07, 1366,62, 1418,17, 1449,57, 1468,60, 1508,23, 1578,49, 1613,42, 2366,47, 2741,05, 3020,46, 3316,12. La Figura 11 proporciona un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa IV.

El termograma de DSC de la Forma IV, mostrado en la Figura 12, indica un inicio de endotermia a $204,0^\circ\text{C}$ a una tasa de barrido de 5°C/minuto .

B. Forma polimorfa I (hidrato A)

La Forma polimorfa I del Compuesto I es un hidrato. La Forma polimorfa I del Compuesto I puede producirse tratando la Forma polimorfa IV (solvato en MEOH) con agua.

5 La Forma polimorfa I del Compuesto I es químicamente estable a 40°C con una humedad relativa del 75% durante al menos 3 meses, pero se convertirá en la Forma III (hidrato B) después de una semana en este estado. La Forma I es físicamente estable en condiciones ambientales durante al menos 3 meses.

10 La Forma polimorfa I del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de 2,8 mg/mL a pH 5,4.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma I según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2 θ): 10,56, 10,88, 11,14, 11,54, 13,46, 13,90, 14,30, 15,20, 16,34, 17,12, 18,02, 19,30, 20,02, 20,72, 21,22, 21,76, 22,50, 22,94, 23,70, 24,00, 24,32, 25,02, 25,54, 26,22, 26,60, 27,20, 27,76, 29,02, 29,38, 29,74, 31,26, 31,76, 32,12, 33,52, 35,78. La Figura 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma I.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma I según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm⁻¹): 520,70, 605,60, 669,72, 705,80, 785,46, 840,18, 870,55, 895,86, 958,01, 1017,72, 1066,76, 1131,33, 1220,68, 1257,70, 1321,43, 1346,32, 1366,48, 1421,79, 1452,75, 1476,19, 1509,10, 1578,58, 1609,21. La Figura 2 proporciona un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa I.

El termograma de DSC de la Forma I, mostrado en la Figura 3, indica un inicio de endotermia a 202° a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

C. Forma polimorfa II (forma anhidra)

La Forma polimorfa II del Compuesto I es una forma anhidra. La Forma II puede producirse por deshidratación de la Forma I.

La Forma polimorfa II del Compuesto I es físicamente estable en condiciones ambientales durante al menos 3 meses. La Forma II puede convertirse en la Forma III (hidrato B) a 40°C con una humedad relativa del 75% después de 1 semana o a 25°C con una humedad relativa del 90% hasta el día siguiente.

La Forma polimorfa II del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de 3,0 mg/mL a pH 5,4. El estudio de la solubilidad según el pH de la Forma II se realizó a un intervalo de pH de 3,0 a 8,0. Los sistemas tamponantes usados en este estudio son fosfato amónico 50 mM para pH de 3,0 y 4,0, y tampón de fosfato sódico 50 mM para pH de 5,0 a 8,0. Los resultados de solubilidad se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 15. Podía apreciarse que la solubilidad de la Forma II disminuye al aumentar el pH desde 3,0 hasta 8,0. Debido a que la Forma II es una sal de fosfato, y se usaron tampones de fosfato en el estudio de solubilidad según el pH, las solubilidades determinadas en estos sistemas tamponantes son menores que las solubilidades en agua debido al efecto del ión común.

Tabla 1. Perfil de solubilidad según el pH de la Forma II	
Tampón de pH	Solubilidad (mg/mL)
3	0,46
4	0,39
5	0,37
6	0,32
7	0,25
8	0,19

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma II según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2 θ): 7,02, 11,22, 12,12, 14,00, 14,44, 15,36, 18,12, 20,12, 20,92, 22,52, 23,12, 25,28, 26,96, 28,00, 30,02, 31,40, 32,04, 33,72, 34,62, 36,66, 37,26, 39,04. La Figura 4 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma II.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma II según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm⁻¹): 514,55, 552,15, 595,96, 662,04, 683,16, 784,79, 842,83, 878,85, 958,55, 1017,68, 1057,72, 1129,87, 1259,81, 1320,16, 1342,76, 1367,10, 1455,18, 1508,93, 1578,68, 1610,29, 2345,53, 2375,37, 2756,52, 3015,19, 3277,71. La Figura 5 proporciona un espectro de absorción infrarroja

de la Forma polimorfa II.

El termograma de DSC de la Forma II, mostrado en la Figura 6, indica un inicio de endotermia a 205°C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

D. Forma polimorfa III (hidrato B)

La Forma polimorfa III del Compuesto I es un hidrato. La Forma polimorfa III del Compuesto I puede producirse mediante hidratación de la Forma I o de la Forma II.

La Forma polimorfa III del Compuesto I es física y químicamente estable a 40°C con una humedad relativa del 75% durante al menos 3 meses.

La Forma polimorfa III del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de 2,7 mg/mL a pH 5,4.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma III según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2θ): 10,66, 10,96, 11,62, 13,54, 15,28, 16,42, 19,36, 20,80, 21,30, 21,86, 22,56, 23,28, 23,78, 24,06, 24,42, 25,12, 26,30, 26,62, 27,32, 27,84, 28,32, 29,10, 29,50, 29,80, 30,24, 31,84, 32,20, 32,58, 35,86. La Figura 7 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma III.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma III según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm⁻¹): 521,02, 545,63, 599,97, 672,96, 704,78, 786,38, 811,92, 839,21, 870,68, 897,67, 956,56, 1017,24, 1076,05, 1131,23, 1222,77, 1256,88, 1325,51, 1346,28, 1365,33, 1421,86, 1451,44, 1478,91, 1509,39, 1578,35, 1607,08, 2300,20, 2346,17, 2502,23, 2828,24, 3011,62, 3299,59, 3536,14. La Figura 8 proporciona un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa III.

El termograma de DSC de la Forma III, mostrado en la Figura 9, indica un inicio de endotermia a 203°C C a una tasa de barrido de 5°C/minuto.

E. Forma polimorfa V (hidrato C)

La Forma polimorfa V del Compuesto I se formó durante los estudios de estabilidad de la Forma II cuando se almacenó a 40°C con una humedad relativa del 75% durante un periodo de seis meses. La Forma polimorfa V del Compuesto I es física y químicamente estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses.

La Forma polimorfa V del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de 3,0 mg/mL a pH 5,4.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma V según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2θ): 8,64, 9,05, 10,26, 10,56, 10,84, 13,88, 14,85, 15,24, 16,24, 16,59, 17,07, 18,26, 18,56, 19,26, 19,56, 20,31, 21,16, 21,61, 22,38, 22,96, 23,40, 24,04, 24,34, 24,92, 25,46, 25,78, 26,22, 26,59, 27,10, 27,60, 27,88, 28,24, 29,03, 30,08, 30,44, 31,54, 32,08, 32,52, 36,45, 36,90, 37,14, 37,58, 37,74, 38,30, 39,00. La Figura 13 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma V.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma V según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm⁻¹): 955,28, 1019,70, 1045,84, 1067,25, 1092,06, 1104,99, 1133,50, 1260,13, 1320,27, 1366,85, 1418,85, 1450,75, 1470,01, 1579,05, 1613,39, 1632,61, 2761,48, 3024,44, 3278,09, 3312,93. La Figura 16 proporciona un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa V.

El termograma de DSC de la Forma V, mostrado en la Figura 17, tiene una endotermia a 199,40°C, con dos picos de desolvatación a 57,29°C y 110,73°C, respectivamente.

F. Forma polimorfa VI

La Forma polimorfa VI del Compuesto I puede prepararse tomando una suspensión acuosa de la Forma II y calentándola a 100°C hasta el día siguiente. Según se muestra en la Figura 14, la conversión comenzó a 80°C y se completó el día siguiente mantenida todo el tiempo a 100°C.

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma VI según se describe en este documento, y se encontraron picos en los siguientes ángulos de difracción aproximados (2θ): 8,44, 8,71, 14,78, 15,10, 15,73, 16,06, 16,24, 16,9, 17,2, 19,99, 22,32, 22,60, 22,94, 23,49, 23,84, 24,55, 25,30, 25,48, 27,74, 26,02, 27,47, 27,84, 28,10, 28,40, 34,02, 35,12, 35,54, 35,88. La Figura 18 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma VI.

Se midió el espectro de absorción infrarroja de la Forma VI según se describe en este documento, y se encontraron

bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm^{-1}): 535,82, 786,11, 841,00, 954,18, 1020,17, 1133,96, 1216,98, 1260,79, 1320,11, 1367,35, 1418,66, 1450,88, 1470,60, 1508,44, 1579,24, 1613,51, 2410,94, 2760,82, 3025,77, 3277,18. La Figura 19 proporciona un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa VI.

- 5 El termograma de DSC de la Forma VI, mostrado en la Figura 20, tiene una endotermia a 219,68°C, con dos picos de desolvatación a 88,42°C y 112°C, respectivamente.

G. Forma amorfa (compuesto de referencia)

- 10 La forma amorfa puede prepararse mediante liofilización de una disolución acuosa del Compuesto I.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma amorfa se caracteriza por un típico pico ancho y amorfo con forma de joroba desde 4 hasta 40°, sin ningún pico agudo característico de las formas cristalinas. La Figura 21 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma amorfa.

- 15 Se midió el espectro de absorción infrarroja de la forma amorfa, mostrado en la Figura 22, según se describe en este documento, y se encontraron bandas en las siguientes posiciones aproximadas (cm^{-1}): 433, 505, 518, 596, 609, 654, 674, 705, 746, 785, 856, 896, 937, 955, 1020, 1066, 1106, 1132, 1217, 1260, 1319, 1349, 1367, 1419, 1452, 1472, 1508, 1579, 2300, 2349, 2407, 2830, 3031, 3256.

- 20 El diagrama espectral de Raman de la forma amorfa, mostrado en la Figura 23, incluye picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) a aproximadamente 1068, 1323, 1350, 1371, 1453, 1556, 1581, 1616.

- 25 El termograma de DSC de la forma amorfa, mostrado en la Figura 24, es notable por su ausencia de picos aislados.

II. Composiciones farmacéuticas de la invención

- Los agentes activos (es decir, los polimorfos las formas sólidas que comprenden dos o más de dichos polimorfos o formas sólidas, del Compuesto I descrito en este documento) de la invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso médico en mamíferos. Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un paciente una dosis eficaz de cualquiera de las Formas polimorfas I, II, III, V y VI. Por ejemplo, pueden emplearse formulaciones perorales o parenterales y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, comprimidos, dispersiones, suspensiones y similares, por ejemplo, cápsulas y/o comprimidos con cubierta entérica, cápsulas y/o comprimidos que contienen pellas del Compuesto I con cubierta entérica. En todas las formas de dosificación, las Formas polimorfas I, II, III, V y VI, pueden mezclarse con otros constituyentes adecuados. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria, y prepararse mediante cualquier método conocido en el arte farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo y uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico, estabilizantes o similares. El (los) portador(es) debe(n) ser farmacéuticamente aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no ser excesivamente perjudicial(es) para el receptor de los mismos. Las composiciones pueden incluir adicionalmente diluyentes, tampones, ligantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y pluronics tales como F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitano, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes similares adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones según la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", tercera Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000. Los agentes activos de la invención pueden formularse en composiciones que incluyen aquellas adecuadas para su administración por vía oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluyendo la inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular).

- 55 La cantidad de agente activo en la formulación variará dependiendo de varios factores, incluyendo la forma de dosificación, la dolencia que se va a tratar, la población de pacientes objetivo y otras consideraciones, y generalmente será fácilmente determinada por el experto en la materia. Una cantidad terapéuticamente eficaz será una cantidad necesaria para modular, regular o inhibir una enzima PARP. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente activo en particular, de la gravedad de la dolencia que se va a tratar, de la población de pacientes, de la estabilidad de la formulación y similares. Las composiciones contendrán generalmente cualquiera desde aproximadamente el 0,001% en peso hasta aproximadamente el 99% en peso de agente activo, preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% en peso de agente activo, y más preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% hasta el 2% en peso de agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

Una composición farmacéutica de la invención se administra en una forma de dosificación convencional preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo como principio activo con uno o más portadores farmacéuticos apropiados según los procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada.

El (los) portador(es) farmacéutico(s) empleado(s) puede(n) ser sólido(s) o líquido(s). Algunos ejemplos de portadores sólidos incluyen azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Algunos ejemplos de portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el (los) portador(es) puede(n) incluir materiales de liberación retardada o de liberación prolongada conocidos en la materia, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con cera, etil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metacrilato de metilo y similares.

Puede emplearse una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se usa un portador sólido, la preparación puede comprimirse, colocarse en cápsulas de gelatina dura en forma de polvos o pellas o en forma de una pastilla o una tableta. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, disolución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial, o suspensión líquida no acuosa.

Para obtener una forma de dosificación estable soluble en agua, puede disolverse el Compuesto I en una disolución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una disolución 0,3 M de ácido succínico o de ácido cítrico. Si no hay disponible una forma salina soluble, el agente activo puede disolverse en un cosolvente o en combinaciones de cosolventes. Algunos ejemplos de cosolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares, en unas concentraciones que varían del 0-60% del volumen total. La composición también puede estar en forma de una disolución del Compuesto I en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o una disolución salina isotónica o de dextrosa.

Se apreciará que las dosis reales de los agentes activos usados en las composiciones de esta invención variarán según la forma cristalina en particular que se va a usar, la composición formulada en particular, el modo de administración y el sitio en particular, el hospedador y la enfermedad que se va a tratar. Los expertos en la materia que usan pruebas de determinación de las dosis convencionales con objeto de obtener datos experimentales para un agente pueden establecer las dosis óptimas para un conjunto de condiciones dadas. Para la administración por vía oral, un ejemplo de dosis diaria empleada generalmente es desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con ciclos de tratamientos repetidos a unos intervalos apropiados. La administración de profármacos se dosifica típicamente a unos niveles ponderales que son químicamente equivalentes a los niveles ponderales de la forma totalmente activa. En la práctica de la invención, la vía de administración más adecuada, así como la magnitud de la dosis terapéutica, dependerán de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad que se va a tratar. La dosis y la frecuencia de la dosis también pueden variar según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, una forma de dosificación oral adecuada puede cubrir un intervalo de dosis desde 5 mg hasta 250 mg de dosis diaria total, administrada en una única dosis o en dosis iguales divididas. Un intervalo de dosificación preferido es desde 10 mg hasta 80 mg. En general, una forma de dosificación parenteral adecuada puede cubrir un intervalo de dosis desde 5 mg hasta 200 mg de dosis diaria total, administrada en una única dosis o en dosis iguales divididas. Un intervalo de dosificación preferido es desde 10 mg hasta 100 mg.

Las composiciones de la invención pueden elaborarse mediante las formas conocidas generalmente para preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, usando técnicas convencionales tales como mezcla, disolución, granulado, grageado, levigación, emulsionado, encapsulado, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una forma convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que pueden elegirse de entre excipientes y sustancias auxiliares que faciliten el procesado de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Para su administración por vía oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los agentes activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la materia. Dichos portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen en comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, suspensiones y similares, para su ingestión oral por parte de un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso por vía oral pueden obtenerse usando un excipiente sólido mezclado con el agente activo, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Algunos excipientes adecuados incluyen: agentes de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo,

tal como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacado y disolventes orgánicos adecuados o mezclas disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o grageas recubiertos para su identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas *push-fit* hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas *push-fit* pueden contener los principios activos mezclados con agentes de relleno tales como lactosa, ligantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico, y opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración por vía oral deberían estar en dosis adecuadas para dicha administración. Para su administración bucal, las composiciones pueden tomarse en formas de comprimidos o pastillas formuladas de la forma convencional.

Para su administración por vía intranasal o mediante inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol desde envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria puede administrarse proporcionando una válvula que administre una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador y similares pueden formularse conteniendo una mezcla pulverulenta del compuesto y una base de polvo tal como lactosa o almidón.

Los agentes activos pueden formularse para administración por vía parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o en infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos u acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración por vía parenteral incluyen suspensiones de los agentes activos, y pueden prepararse según sea apropiado como suspensiones para inyección oleosas. Algunos disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementen la solubilidad de los agentes activos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Para la administración por vía ocular, el agente activo se suministra en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de forma que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneal e interna del ojo, incluyendo, por ejemplo, cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris/cuerpo ciliar, lente, coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, un aceite vegetal o un material de encapsulación. Un agente activo de la invención también puede inyectarse directamente en el humor vítreo y acuoso, o subtenon.

Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso. Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, las formas polimorfas también pueden formularse como una preparación *depot*. Dichas formulaciones de efecto prolongado pueden administrarse mediante implantes (por ejemplo, subcutáneos o intramusculares) o mediante una inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las formas polimorfas pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Adicionalmente, los agentes activos pueden administrarse usando sistemas de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los compuestos, dependiendo de su naturaleza química, durante entre unas

pocas semanas y hasta durante más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o de gel.

Algunos ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

III. Métodos de uso de los polimorfos de la invención

Las formas polimorfas inventivas del Compuesto I son útiles para mediar en la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) (PARP). Más particularmente, las formas polimorfas son útiles como quimiosensibilizantes que mejoran la eficacia de la radioterapia o de los fármacos citotóxicos, cuyo mecanismo depende del daño al ADN. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a temozolomida (SCHERING), irinotecan (PFIZER), topotecan (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE) y clorhidrato de doxorrubicina (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

Las formas polimorfas inventivas del Compuesto I también son útiles para mejorar la inducción de la expresión del gen Reg en células β y del gen HGF, y consecuentemente, promover la proliferación de las células pancreáticas β de los islotes de Langerhans y suprimir la apoptosis de las células. Además, Las formas polimorfas inventivas del Compuesto I son útiles para la preparación de cosméticos, por ejemplo, en lociones para después del sol.

Pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes de la invención, típicamente en forma de una composición farmacéutica, para tratar enfermedades mediadas por la modulación o la regulación de la PARP. Una "cantidad eficaz" pretende significar aquella cantidad de agente que, cuando se administra a un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de una o más enzimas PARP. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más enzimas PARP, de forma que se reduce o alivia un estado patológico que está mediado por esa actividad. La cantidad eficaz de un compuesto dado variará dependiendo de factores tales como el estado patológico y su gravedad, y la identidad y estado (por ejemplo, el peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero puede no obstante determinarla rutinariamente el experto en la materia. "Tratar" pretende significar al menos la mitigación de un estado patológico en un mamífero, incluyendo un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más enzimas PARP e incluye: evitar que se produzca el estado patológico en un mamífero, particularmente cuando el mamífero se encuentra predispuesto a sufrir el estado patológico pero aún no se ha diagnosticado en él; modular y/o inhibir el estado patológico; y/o aliviar el estado patológico. Un ejemplo de estado patológico incluye el cáncer.

La actividad de las formas polimorfas del Compuesto I como moduladores de la actividad de la PARP puede medirse mediante cualquiera de los métodos disponibles para los expertos en la materia, incluyendo ensayos *in vivo* y/o *in vitro*. Algunos ejemplos de ensayos adecuados para la medición de la actividad incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N° 6.495.541 y en la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. N° 60/612.458.

La presente invención también está dirigida a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento de un estado patológico mediado por la actividad de la PARP, por ejemplo, el cáncer y varias enfermedades y estados tóxicos que implican un estrés oxidativo o inducido por óxido nítrico, y la subsiguiente hiperactivación de la PARP. Dichos estados incluyen, pero no se limitan a, alteraciones neurológicas y neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer), alteraciones cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, lesión isquémica con revascularización), alteraciones vasculares diabéticas, nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Los métodos terapéuticos de la presente invención comprenden la administración a un mamífero en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas polimorfas, o las composiciones farmacéuticas discutidas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en métodos terapéuticos combinados para tratar un estado patológico mediado por la actividad de la PARP, que comprenden administrar a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas polimorfas, o composiciones farmacéuticas discutidas anteriormente, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más sustancias elegidas de entre agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transcripción de señales y agentes antiproliferativos. Dichas sustancias incluyen las divulgadas en las Publicaciones PCT N°s WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 y WO 00/38786.

Algunos ejemplos de agentes antitumorales incluyen temozolomida (SCHERING), irinotecan (PFIZER), topotecan (GLAXO SMITHKLINE), cisplatino (BRISTOL MEYERS SQUIBB; AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE) y clorhidrato de doxorrubicina (AM PHARM PARTNERS; BEDFORD; GENSLA; SICOR PHARMS; PHARMACHEMIE; ADRIA; ALZA).

Algunos ejemplos adicionales de agentes antitumorales incluyen inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides derivados de la vinca tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colchinas alocochina, halicondrina, N-benzoiltrimetil-metil éter, ácido colchicínico, dolastatin 10, maistansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutamato (derivado del taxol), tiocolchicina, trítill cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, arabinósido de citocina, 2'2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina), adriamicina y mitamicina. Agentes alquilantes, por ejemplo, carboplatino, oxiplatino, iroplatino, etil éster de N-acetil-DL-sarcosil-L-feucina (Asalei o Asalex), ácido 1,4-ciclohexadien-1,4-dicarbámico, 2,5-bis(1-azirdinil)-3,6-dioxo-, dietil éster (diaziquona), 1,4-bis(metansulfonilo)butano (bisulfano o leucosulfano), clorozotocina, clomesona, cianomorfolindoxorrubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopan, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonmitomicina C, mitozolamida, diclorhidrato de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperacina, piperacinadiona, pipobroman, pofiromicina, mostaza de espirohidantoina, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza de nitrógeno uracilo, clorhidrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, nitrosoureas agentes tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea, 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitroso-urea, bis(2-cloroetil)nitrosourea, procabacina, dacarbacina, compuestos relacionados con mostaza de nitrógeno tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, cloramucilo, estramustina fosfato sódico y estreptozaína. Antimetabolitos de ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, 2-[(3hidroxi-2-piridinil)metil]-hidracincarbotoamida, desoxifluorouridina, 5-hidroxi-2-formilpiridina tiosemicarbazona, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolina, 5-azadeoxicidina, beta-tioguanina deoxirribósido, ciclocitidina, guanazol, glicodialdehído de inosina, macbecin II, pirazolimadazol, cladribina, pentostatin, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de la sintasa de timidilato tales como raltitrexed y pemetrexed disódico, clofarabina, floxuridina y fludarabina. Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y derivados de los mismos tales como ácido N-[2-cloro-5-[[[2, 4-diamino-5-metil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[4-[[[2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[2-cloro-4-[[[2,4-diaminopteridinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol soluble de Baker, dicloroalil lawsona, brequinar, floraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrasódica del ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina y análogos tales como criptoficina-52 o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos divulgados en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes del tratamiento.

Algunos agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de la MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de la COX-II (ciclooxigenasa II). Algunos ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Algunos ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/148.64 (presentada el doce de Agosto de 1999), la Patente de EE.UU. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la Patente de EE.UU. 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de la MMP-2 y la MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de la MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente la MMP-2 y/o la MMP-9 con respecto a las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos de inhibidores de las MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los siguientes compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; (2R, 3R) hidroxiamida del ácido 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencensulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencensulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-

amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Algunos ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen agentes que pueden inhibir las respuestas del EGFR (*epidermal growth factor receptor*, receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos contra el EGFR, anticuerpos contra el EGF y moléculas que son inhibidores del EGFR; inhibidores del VEGF (*vascular endothelial growth factor*, factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, EE.UU.).

Los inhibidores del EGFR se describen, por ejemplo, en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), en el documento WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), y en la patente de EE.UU. 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes que inhiben el EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, Nueva York, EE.UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, Nueva Jersey, EE.UU.) y OL-X-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión del EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores del VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, EE.UU.), también pueden combinarse o coadministrarse con la composición. Los inhibidores del VEGF también se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), en la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en el documento WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto de 1995), en el documento WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), en la patente de EE.UU. 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), en el documento WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), en la patente de EE.UU. 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), en la patente de EE.UU. 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), en la patente de EE.UU. 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), en el documento WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), en el documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), en el documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), en el documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), en el documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), en el documento WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y en el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos del VEGF son IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, EE.UU.); el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), pueden administrarse en combinación con la composición. Dichos inhibidores del erbB2 incluyen aquellos descritos en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), en el documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), en el documento WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), en el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998); en el documento WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), en la patente de EE.UU. 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y en la patente de EE.UU. 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse incluyen inhibidores de la farnesil protein-transferasa e inhibidores del receptor de la cinasa de tirosina PDGFR, incluyendo los compuestos divulgados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de EE.UU.: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos divulgados y reivindicados en las siguientes solicitudes provisionales de patente de EE.UU.: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000).

Las composiciones de la invención también pueden usarse con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal o del cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, agentes capaces de mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral, tales como anticuerpos contra el CTLA4 (antígeno citotóxico linfocítico 4), y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil protein-transferasa. Los anticuerpos específicos contra el CTLA4 que pueden usarse en la presente invención incluyen aquellos descritos en la Solicitud Provisional de EE.UU. 60/113,647 (presentada el 23 de diciembre de 1998).

Ejemplos

Los ejemplos que siguen ilustran adicionalmente la preparación de las distintas formas polimorfas de la invención, es decir, las Formas polimorfas I, II, III, V y VI, pero no pretenden limitar el ámbito de la invención según se define en este documento o según se reivindica a continuación. Salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Ejemplo 1: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa IV (compuesto de referencia de solvato en metanol) del Compuesto I

La Forma polimorfa IV del Compuesto I se prepara mediante el siguiente procedimiento. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con el compuesto 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona representado por la fórmula 1 (1,65 g, 5,10 mmol, 1,0 eq) y metanol (200 mL). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución transparente (~10 minutos). Se añadió una disolución de ácido fosfórico 0,5 M en metanol (11,0 mL, 5,87 mmol, 1,15 eq, preparada disolviendo 0,7 g del ácido fosfórico al 85% en 11,0 mL de metanol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron a 45°C para proporcionar la Forma polimorfa IV de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona (1,43 g).

La Figura 10 es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma polimorfa IV del Compuesto I. La Figura 11 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa IV. La Forma polimorfa IV del Compuesto I se caracterizó adicionalmente mediante calorimetría diferencial de barrido (Figura 12).

Ejemplo 2: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa I (hidrato A) del Compuesto I

La Forma polimorfa I del Compuesto I se produjo mediante el siguiente procedimiento. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con la Forma polimorfa IV (solvato en metanol) del Compuesto I (1,0 g) suspendida en 10 mL de agua y agitada durante entre 18-24 h a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se filtraron, se secaron a 45°C para proporcionar la Forma polimorfa I del Compuesto I (0,67 g). El producto se analizó para comprobar la ausencia de metanol mediante RMN.

La Figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma polimorfa I del Compuesto I. La Figura 2 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa I. La Forma polimorfa I del Compuesto I se caracterizó adicionalmente mediante calorimetría diferencial de barrido (Figura 3).

Ejemplo 3: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I

Se produjo la Forma II:

- (a) calentando la Forma I a 60°C hasta el día siguiente;
- (b) manteniendo la Forma I a vacío a temperatura ambiente hasta el día siguiente; o
- (c) manteniendo la Forma I a 25°C con una humedad relativa del 0% durante 5 horas.

La Figura 4 es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma polimorfa II del Compuesto I. La Figura 5 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa II. La Forma polimorfa II del Compuesto I se caracterizó adicionalmente mediante calorimetría diferencial de barrido (Figura 6).

La Forma II se almacena a 2-8°C con un desecante.

Ejemplo 4: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa III (hidrato B) del Compuesto I

Se preparó la Forma polimorfa III del Compuesto I:

- (a) exponiendo la Forma I a una humedad relativa del 90% a 25°C durante 5 horas;
- (b) exponiendo la Forma I a una humedad relativa del 75% a 40°C durante 1 semana; o
- (c) exponiendo la Forma II a una humedad relativa del 75% a 40°C hasta el día siguiente.

La Figura 7 es un difractograma de rayos X en polvo de la Forma polimorfa III del Compuesto I. La Figura 8 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa III. La Forma polimorfa III del Compuesto I se caracterizó adicionalmente mediante calorimetría diferencial de barrido (Figura 9).

Ejemplo 5: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa V (hidrato C) del Compuesto I

La Forma polimorfa V del Compuesto I se formó durante los estudios de estabilidad de la Forma II cuando se almacenó a 40°C con una humedad relativa del 75% durante un periodo de 6 meses. La Forma polimorfa V del Compuesto I es física y químicamente estable a temperatura ambiente durante al menos 3 meses.

La Forma polimorfa V del Compuesto I tiene una solubilidad en agua de 3,0 mg/mL a pH 5,4.

La Figura 13 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma V. La Figura 16 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa V del Compuesto I. El termograma de DSC de la Forma V tiene una endotermia a 199,40°C, con dos picos de desolvatación a 57,29°C y 110,73°C, respectivamente (Figura 17).

Ejemplo 6: Preparación y Caracterización de la Forma Polimorfa VI del Compuesto I

La Forma polimorfa VI del Compuesto I puede prepararse tomando una suspensión acuosa de la Forma II y calentando a 100°C hasta el día siguiente. Según se muestra en la Figura 14, la conversión comenzó a 80°C y se completó el día siguiente mantenida todo el tiempo a 100°C.

La Forma polimorfa VI tiene las características descritas anteriormente. La Figura 18 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimorfa VI del Compuesto I. La Figura 19 es un espectro de absorción infrarroja de la Forma polimorfa VI del Compuesto I. La Figura 20 es un perfil de calorimetría diferencial de (DSC) de la Forma polimorfa VI del Compuesto I.

Ejemplo 7: Uso de la Forma Polimorfa 11 (forma anhidra) del Compuesto I para la preparación de una composición farmacéutica

A. Composición completa

Se usó la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I para la preparación de un polvo liofilizado para inyección, 12 mg/vial (como base libre), destinado a uso clínico, como se indica a continuación.

El medicamento se formula en primer lugar como una disolución del Compuesto I para liofilización. La composición cuantitativa de la disolución del Compuesto I para liofilización se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Disolución del Compuesto I para liofilización, 3 mg/mL (como base libre)

Nombres de los ingredientes	Cantidad teórica (mg/mL)	Fórmula porcentual (% p/p)	Función
Compuesto I	3,9 (equivalente a 3,0 de su base libre)	0,4	Principio activo
Manitol	50,0	4,9	Agentes de volumen
Agua para inyección	963,1	94,7	Disolvente
Total	1017,0	100,0	-

La composición unitaria cuantitativa del polvo liofilizado del Compuesto I para inyección se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Polvo liofilizado para inyección, 12 mg/vial (como base libre)

Nombres de los ingredientes	Cantidad teórica (mg/vial)	Fórmula porcentual (% p/p)	Función
Compuesto I	16,17 (equivalente a 12,45 de su base libre)	7,2	Principio activo
Manitol	207,50	92,8	Agentes de volumen
Agua para inyección	Trazas	Trazas	Disolvente
Nitrógeno	Trazas	Trazas	Espacio de cabeza vírico
Total	223,67	100,0	-

B. Exceso

La composición clínica del polvo liofilizado del Compuesto I para inyección, 12 mg/vial (como base libre), contiene un exceso teórico de 0,45 mg/vial (como base libre). Este exceso compensa el volumen sólido en el vial tras la reconstitución con 6 mL de agua estéril para inyección (*Sterile Water for Injection*, SWFI) y asegura la administración de una disolución medicamentosa de 2,02 mg/mL (como base libre).

C. Envase

Los componentes del sistema de envasado del polvo liofilizado del Compuesto I para inyección, 12 mg/vial (como base libre), se enumeran a continuación:

5

Componente	Descripción
Vial	10 mL/20 mm, vial de vidrio ámbar de Tipo I
Tapón	Tapón de 20 mm 4432/50 (clorobutilo no recubierto) B2-40, diseño 1319
Precinto	Sobretaponos de aluminio de 20 mm

D. Desarrollo farmacéutico y fundamento para la elección de la forma de dosificación

El polvo liofilizado para inyección es una forma de dosificación convencional para administración. La formulación clínica contiene manitol, agentes de volumen y un ajustador de la tonicidad. La reconstitución del producto medicamentoso con 6 mL de SWFI rinde una disolución transparente, hipotónica de 2,02 mg/mL (como base libre). El producto medicamentoso reconstituido se diluirá con un diluyente isotónico estéril aceptable para infusión.

El producto medicamentoso clínico se diseñó originalmente para su reconstitución con 4 mL de SWFI para rendir una disolución transparente, isotónica de 3 mg/mL (como base libre). Durante la evaluación de la estabilidad del producto medicamentoso, se observaron incidentes de opacidad/turbidez en la disolución reconstituida, y se investigaron. La opacidad/turbidez se atribuyó a una cristalización del fármaco de una sustancia polimorfa del fármaco (hidrato B). La solubilidad en agua de la Forma polimorfa III (hidrato B) es de 2,7 mg/mL a pH 5,4, y está por lo tanto muy cercana al objetivo original de concentración del producto farmacológico reconstituido (3 mg/mL). El volumen de reconstitución con SWFI se modificó desde 4 mL hasta 6 mL para asegurar la completa disolución del fármaco. La concentración final resultante de la disolución del producto medicamentoso constituido es de 2,02 mg/mL (como base libre), bastante por debajo de la solubilidad en agua de la Forma polimorfa III (hidrato B).

E. Fórmula de elaboración clínica, proceso de elaboración, controles durante el proceso y proceso de ensamblaje

El proceso de elaboración del polvo liofilizado del Compuesto I para inyección, 12 mg/vial (como base libre) se resume a continuación. El tamaño del lote clínico actual es de 9,3 L por campaña de elaboración. La fórmula de elaboración es la misma que la de la composición clínica (véanse la Tabla 2 y la Tabla 3).

- a) añadir aproximadamente el 75% de la cantidad total del agua para inyección (*Water for Injection*, WFI) en el recipiente de combinación.
- b) añadir y disolver completamente la cantidad requerida de manitol en WFI y mezclar.
- c) calentar la disolución de WFI/manitol hasta aproximadamente 58°C, añadir la cantidad requerida de sustancia farmacológica del Compuesto I y mezclar hasta que se disuelva completamente.
- d) llevar la disolución al volumen final en peso con WFI, mezclar durante 10 minutos, y enfriar la disolución hasta la temperatura ambiente.
- e) tomar alícuotas de muestras para los ensayos de control durante el proceso (es decir, aspecto, pH, densidad y ensayo de UV).
- f) filtrar estéril el grueso de la disolución para su liofilización a través de filtros de membrana de 0,45 µm y 0,22 µm y rellenar con 4,15 mL (incluye un exceso de relleno de 0,15 mL) en viales de vidrio ámbar de 10 mL/20 mm, de Tipo I en condiciones asépticas.
- g) liofilizar los viales llenados con los tapones insertados parcialmente.
- h) al final de ciclo de liofilización, rellenar con nitrógeno y tapar los viales a un leve vacío a temperatura ambiente.
- i) precintar los viales liofilizados con sobretaponos de aluminio.
- j) colocar los viales en un almacenamiento refrigerado.

Ejemplo 8: Preparación y Caracterización de la Forma amorfa del Compuesto I (compuesto de referencia)

Se preparó la forma amorfa del Compuesto I disolviendo la Forma polimorfa II (forma anhidra) del Compuesto I en agua estéril para inyección a una concentración de 4,46 mg/mL. Se llenaron con 2 mL de esta disolución viales transparentes de 10 mL de Tipo I y se liofilizaron en un liofilizador FTS LyoStar (S/N LSACC3). El ciclo de liofilización se describe como sigue.

El producto se congeló a -50°C y subsiguientemente se secó a vacío a -30°C, -20°C y -15°C durante 12 h cada vez para completar la etapa de secado primaria. La presión de vacío se mantuvo a 200 mtorr. El producto se secó adicionalmente a 25°C y a un vacío de 200 mtorr durante 24 h para completar la etapa de secado secundaria.

Se obtuvo la forma amorfa del Compuesto I como una torta liofilizada blanco amarillenta. La forma amorfa del Compuesto I puede ser reconstituida con 2 mL de agua estéril para inyección para rendir una disolución amarilla transparente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal de fosfato cristalina de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma I con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 10,9, 19,3, 22,9 y 25,0, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.
- 10 2. Una sal de fosfato cristalina de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma II con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 11,2, 14,0, 20,1 y 23,1, y en la que dicho polimorfo es anhidro.
- 15 3. Una sal de fosfato cristalina de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma III con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 10,7, 11,0, 19,4, y 25,1, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.
- 20 4. Una sal de fosfato cristalina de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma V con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 10,8, 14,8, 21,6, y 25,8, y en la que dicho polimorfo es un hidrato.
- 25 5. Una sal de fosfato cristalina de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que la sal es un polimorfo sustancialmente puro de la Forma VI con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a unos ángulos de difracción (2θ) de 14,8, 20,0, 22,3, y 23,5.
- 30 6. Una forma sólida de la sal de fosfato de 8-fluoro-2-{4-[(metilamino)metil]fenil}1,3,4,5-tetrahidro-6H-acepin[5,4,3-cd]indol-6-ona, en la que el sólido comprende al menos dos de las siguientes formas: Formas polimorfas I, II, III, V, VI según se define en las reivindicaciones 1 a 5.
7. Una composición farmacéutica que comprende la sal de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 35 9. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por la actividad de la polimerasa de poli(ADP-ribosa) en un paciente en necesidad de la misma.

FIG. 1

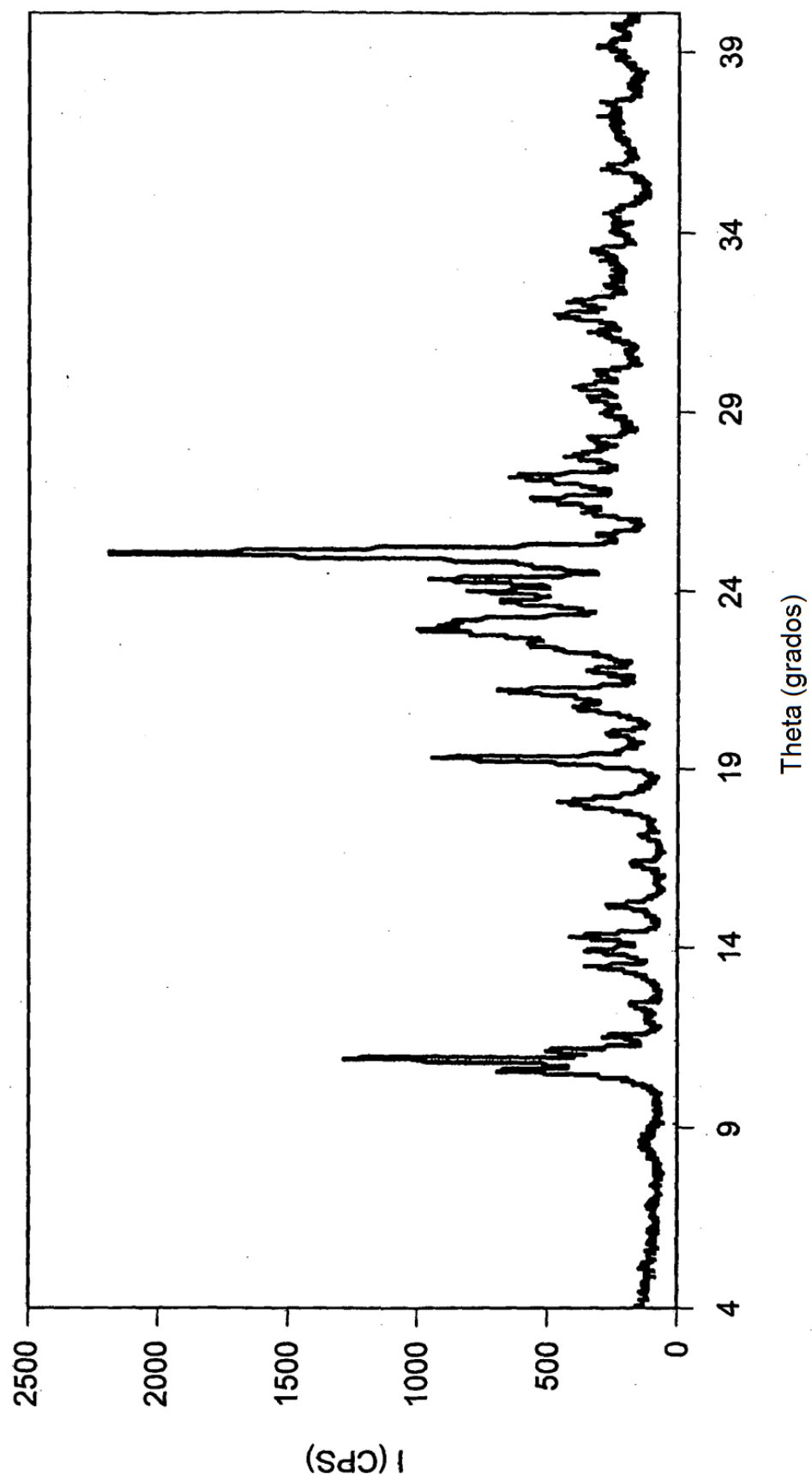


FIG. 2

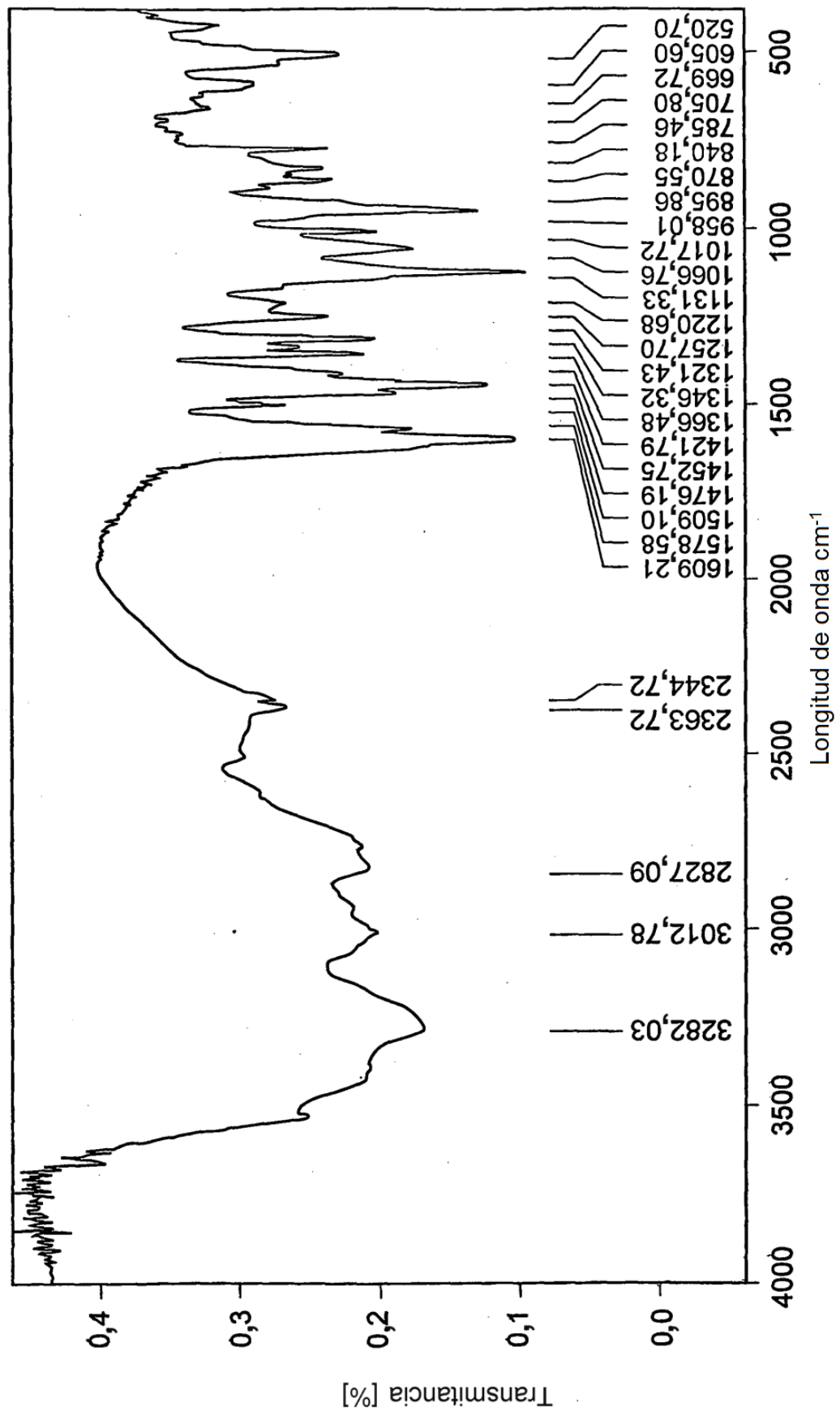


FIG. 3

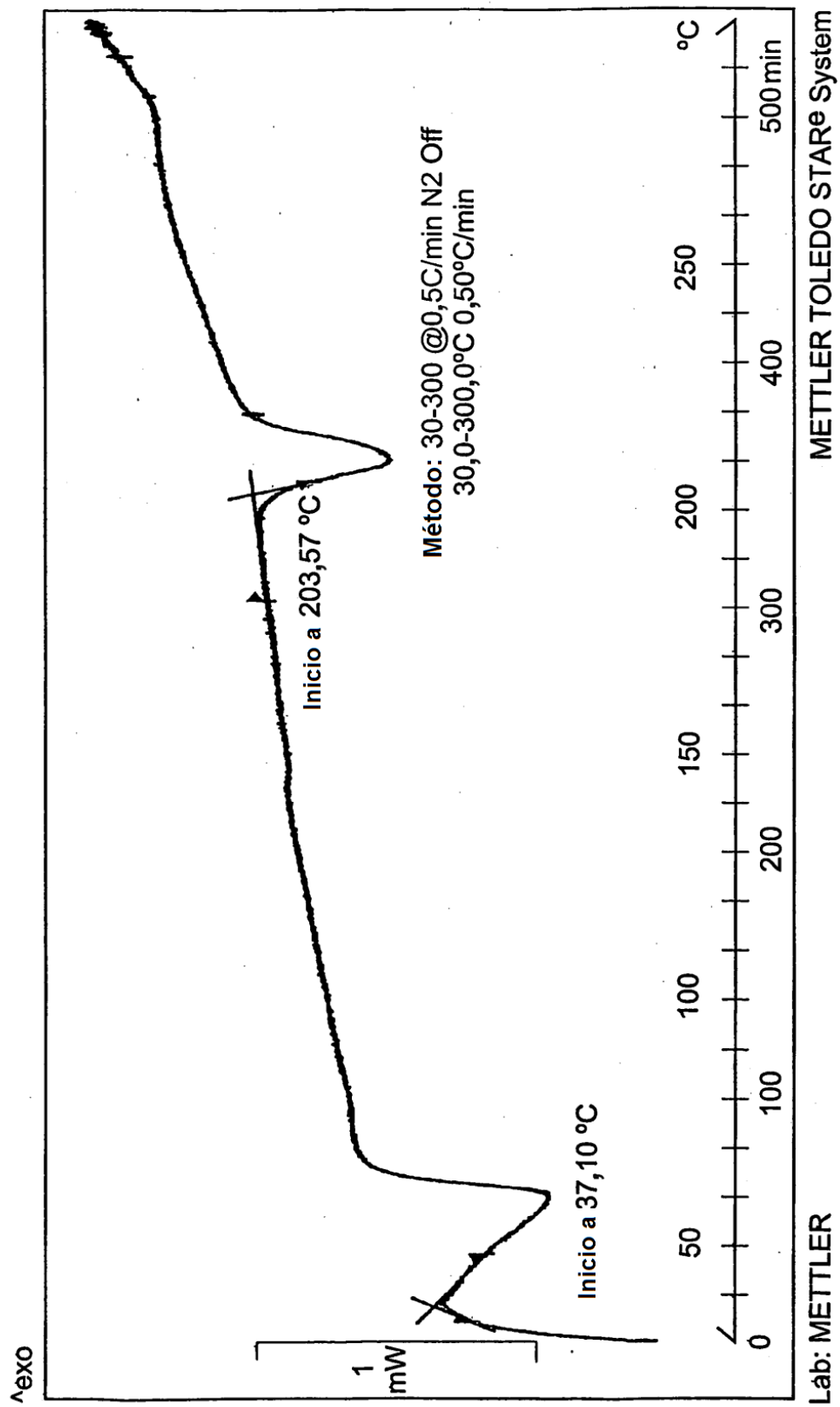


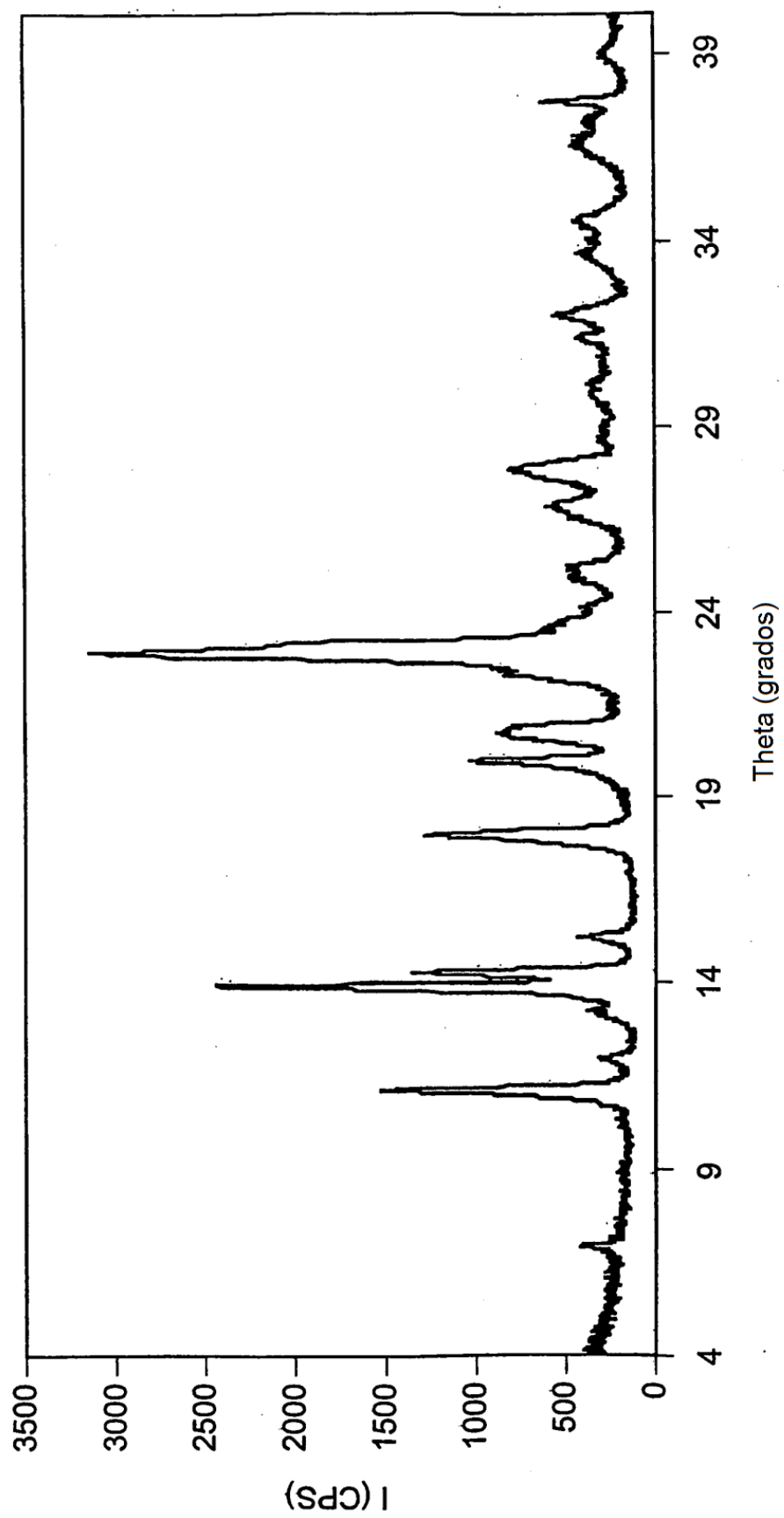
FIG. 4

FIG. 5

TÉCNICA: 1,1 mg en 108 mg de KBr, sensibilidad al 3%

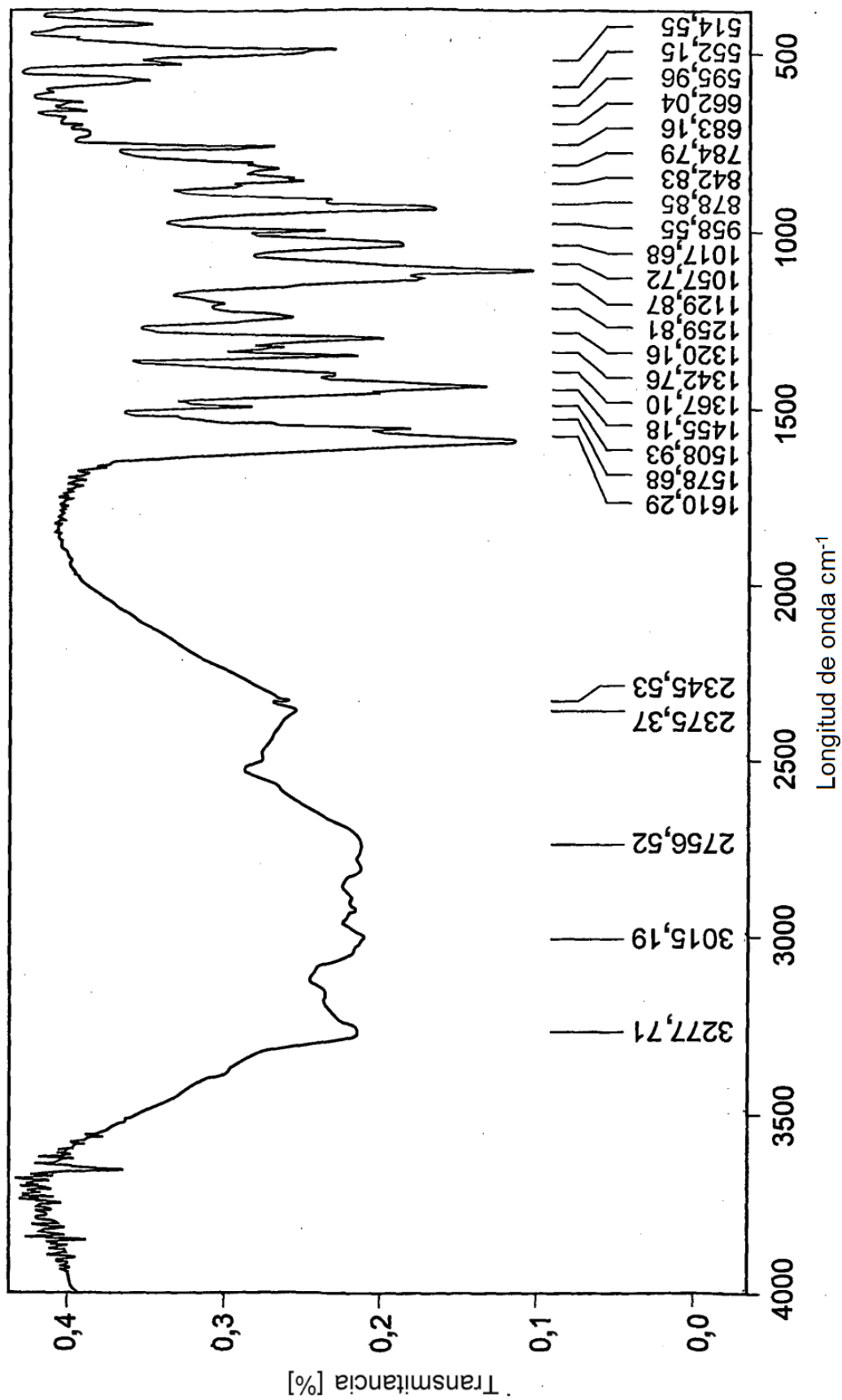


FIG. 6

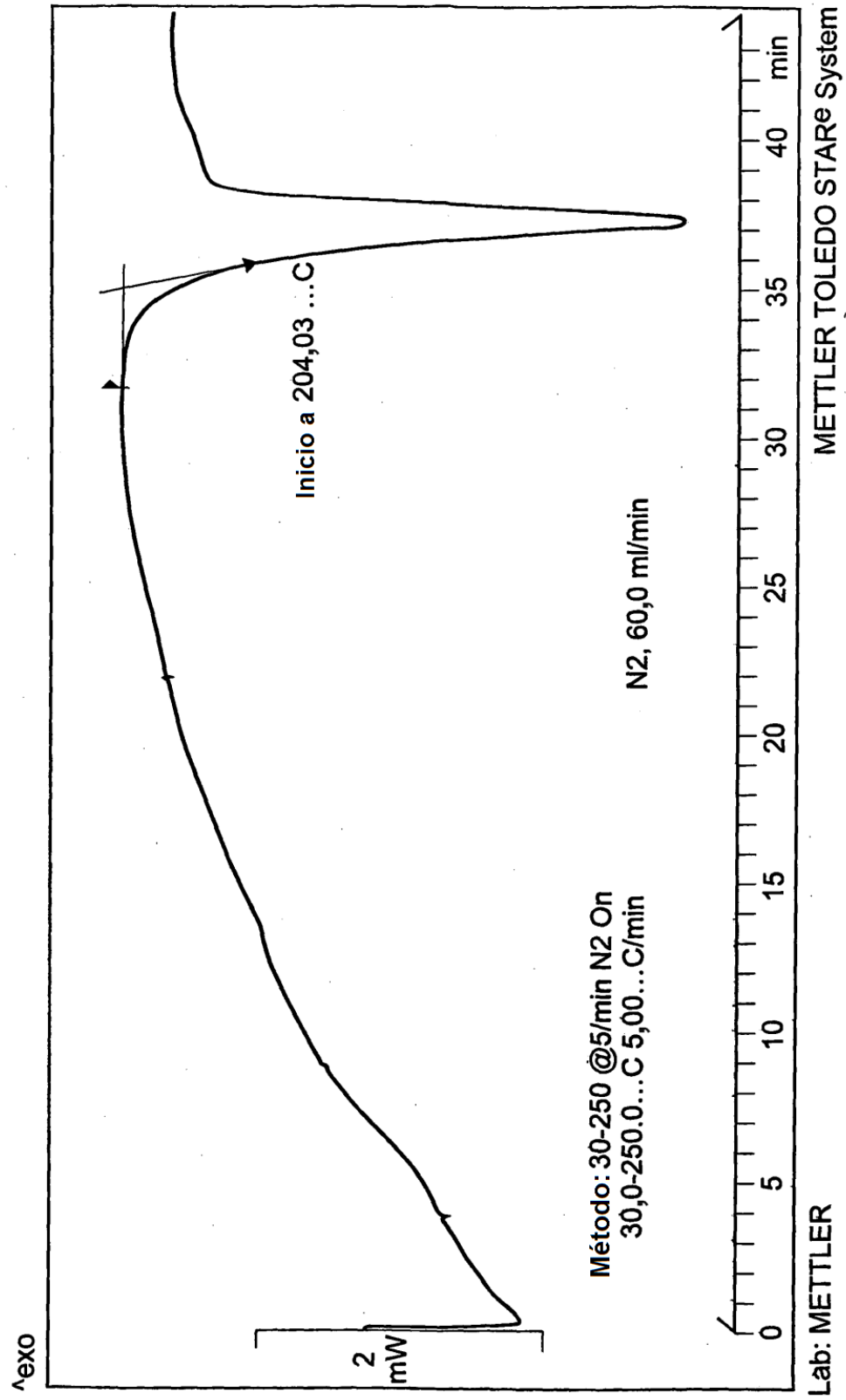


FIG. 7

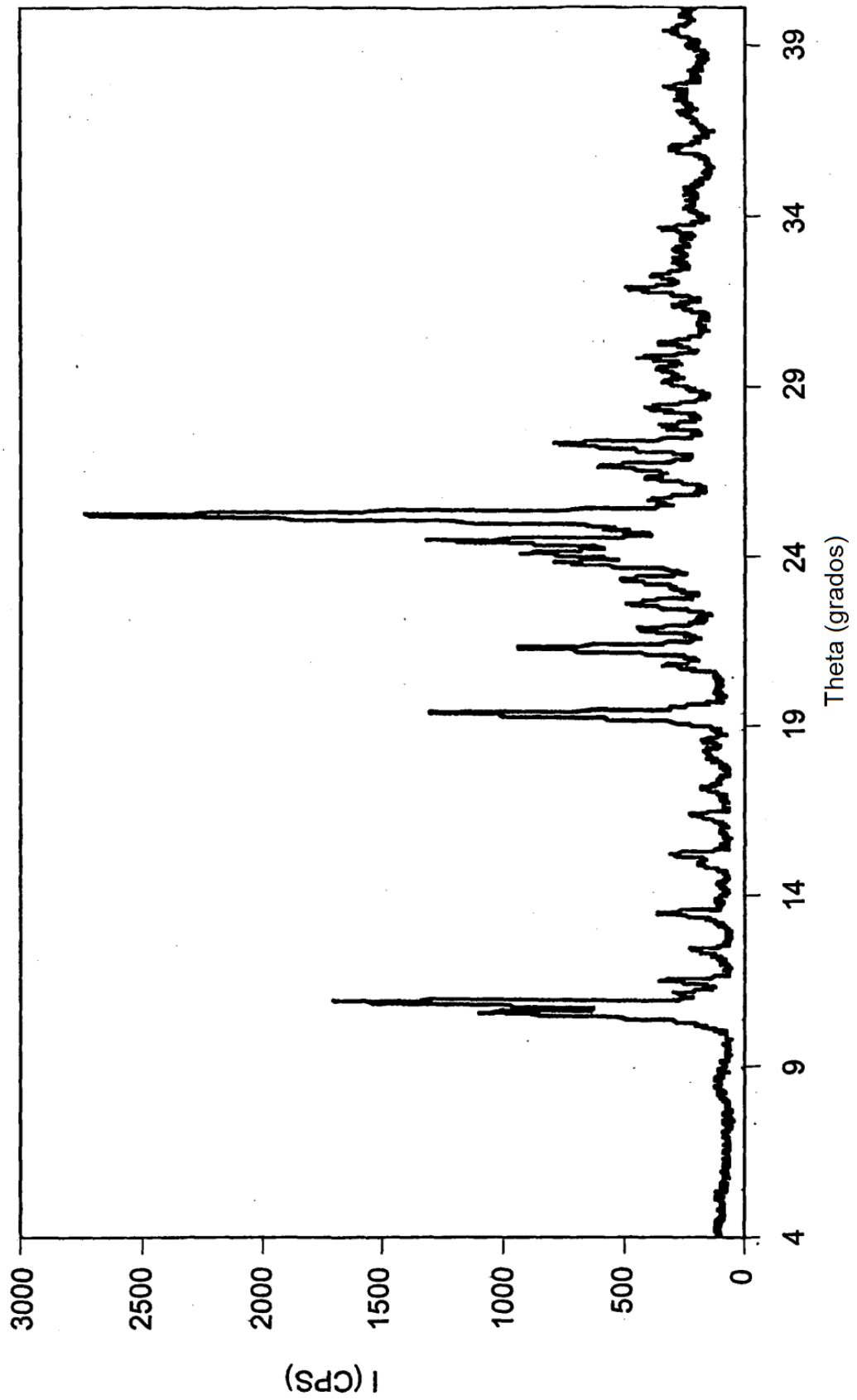


FIG. 8

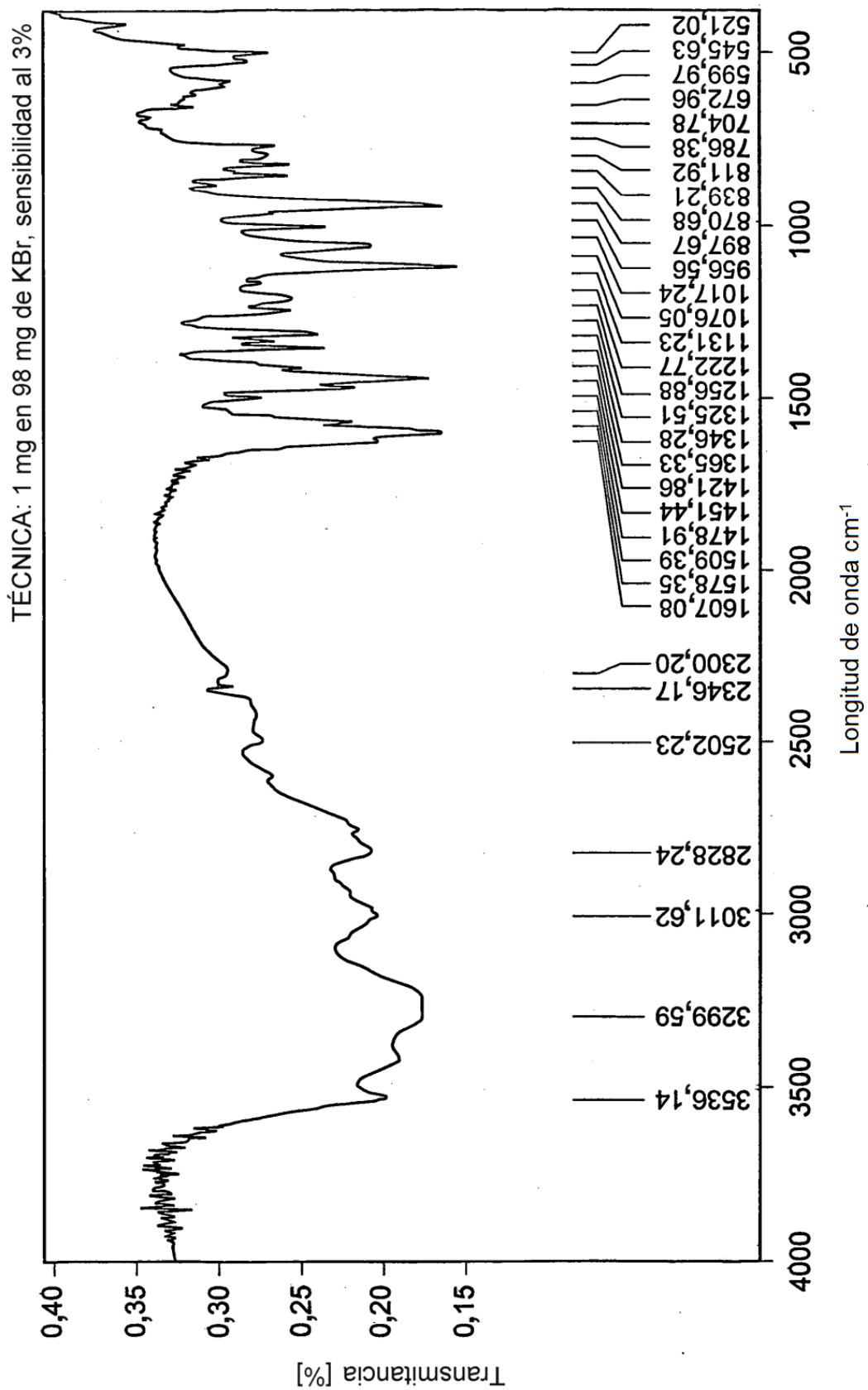


FIG. 9

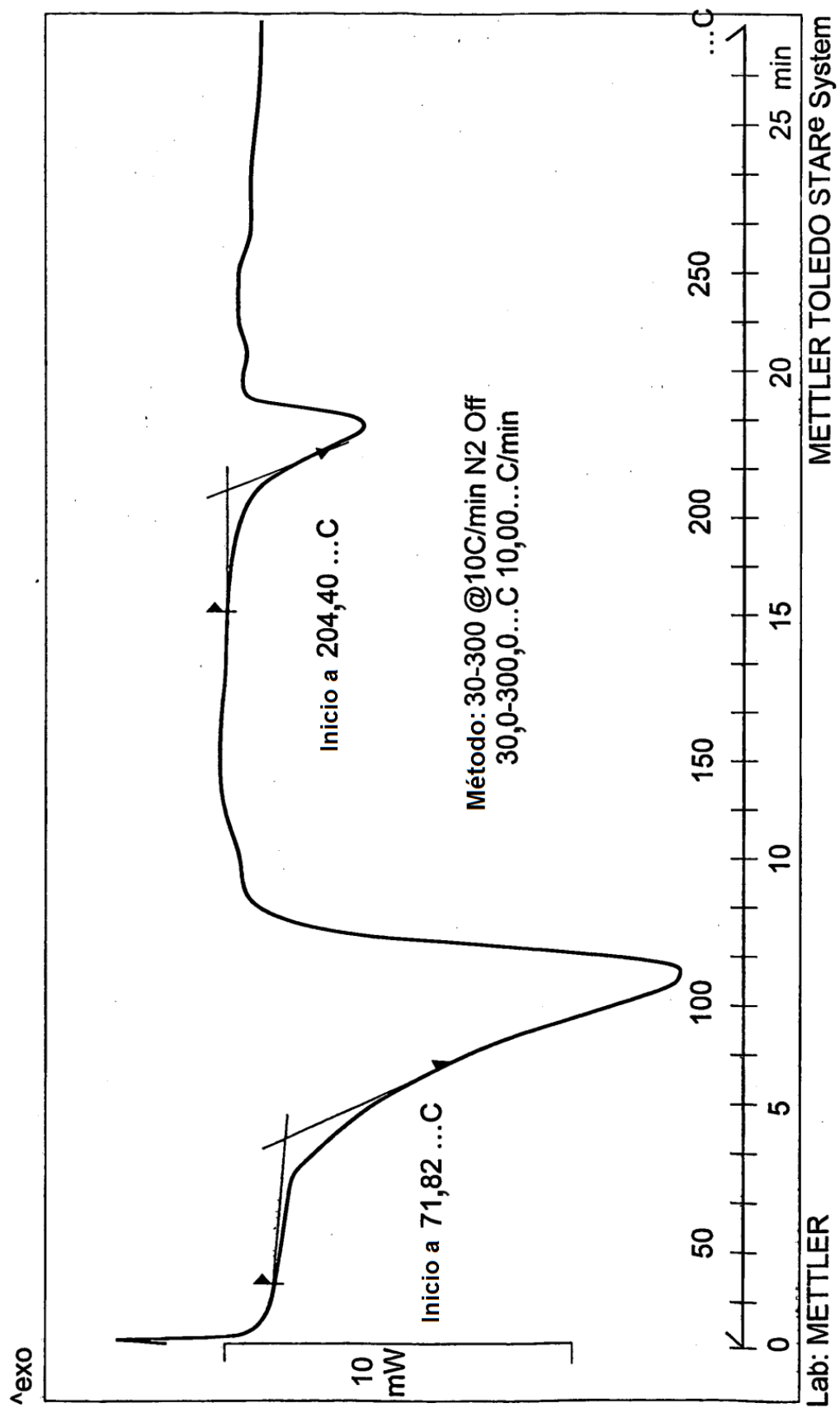


FIG. 10

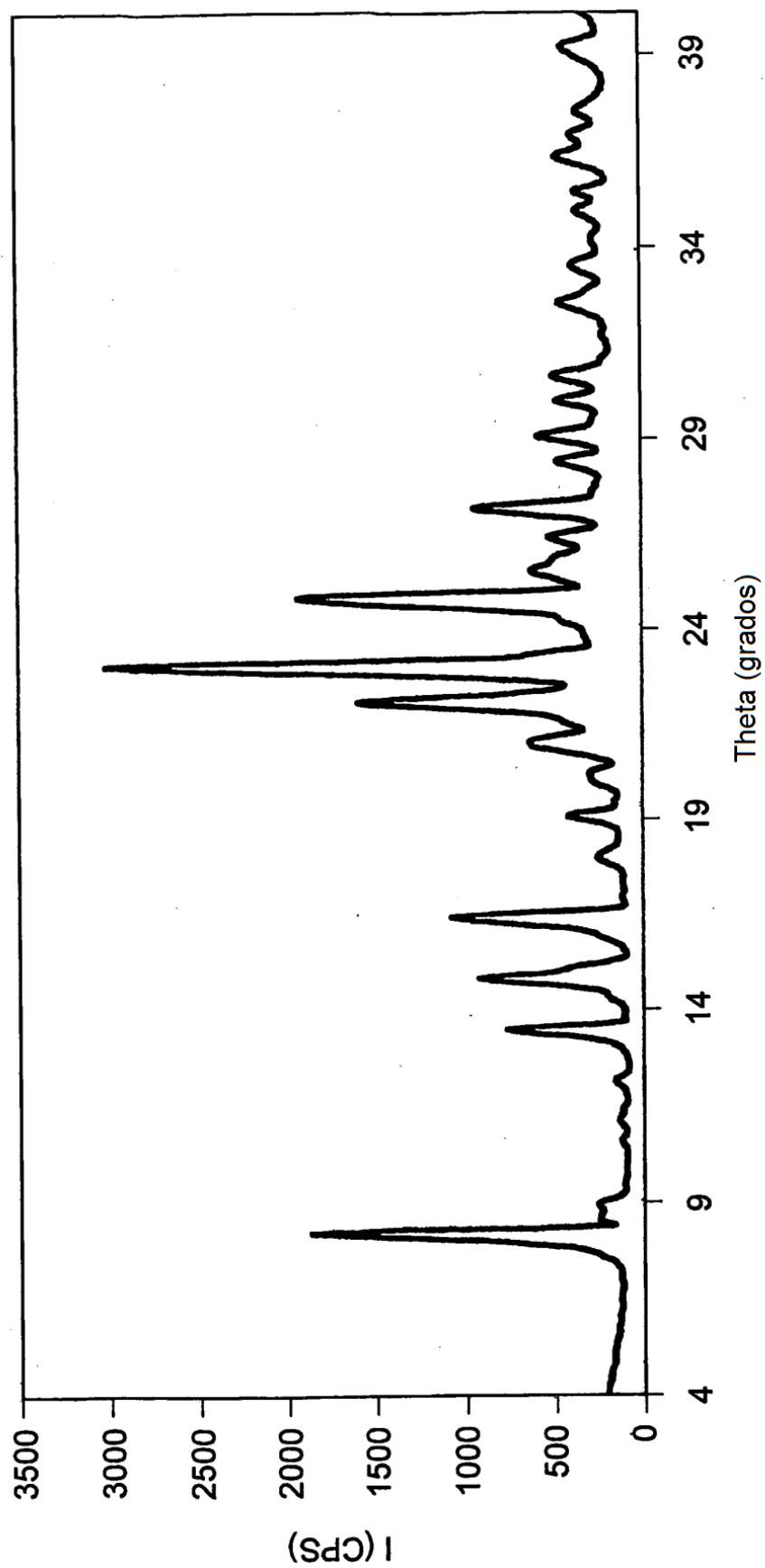


FIG. 11

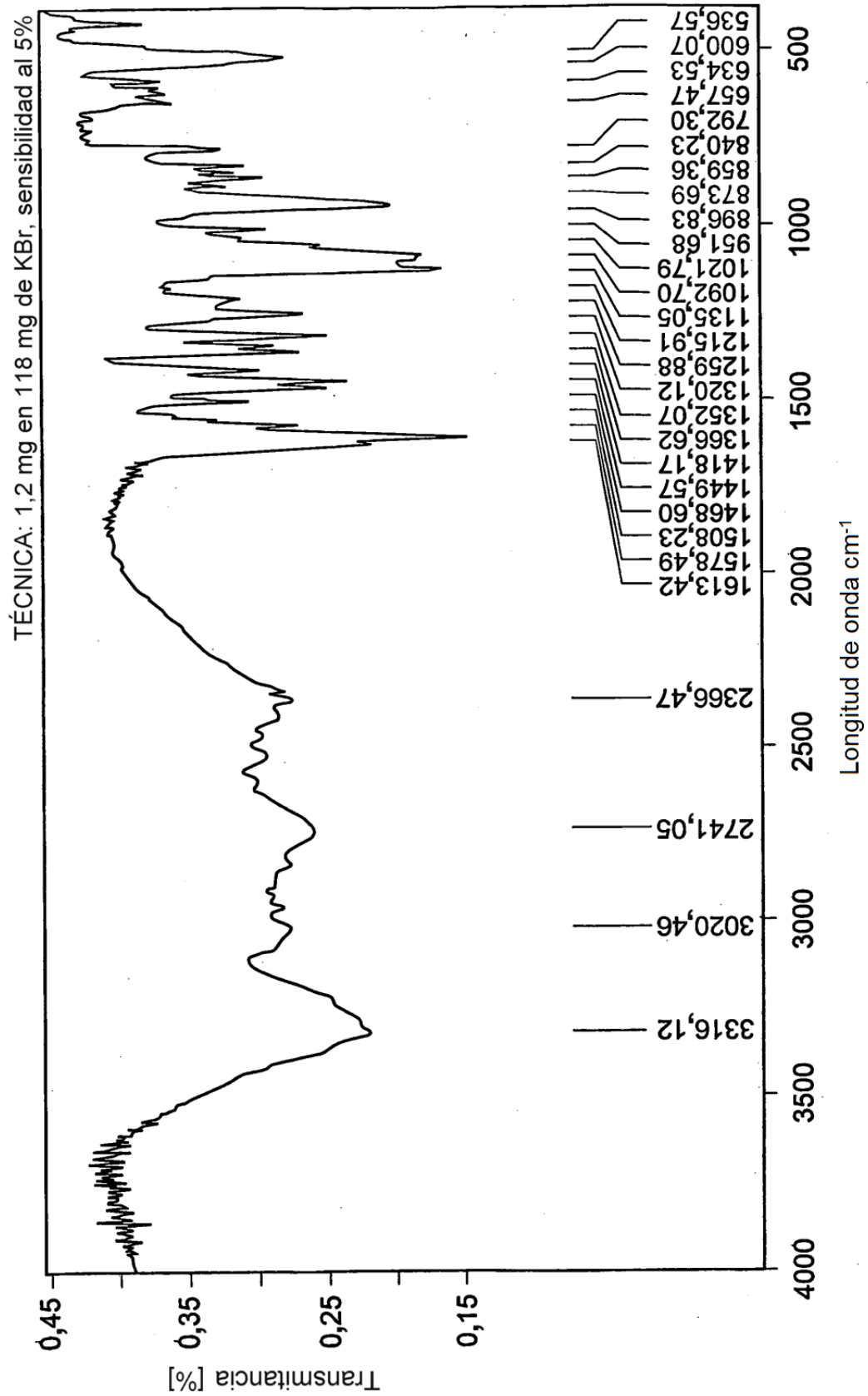


FIG. 12

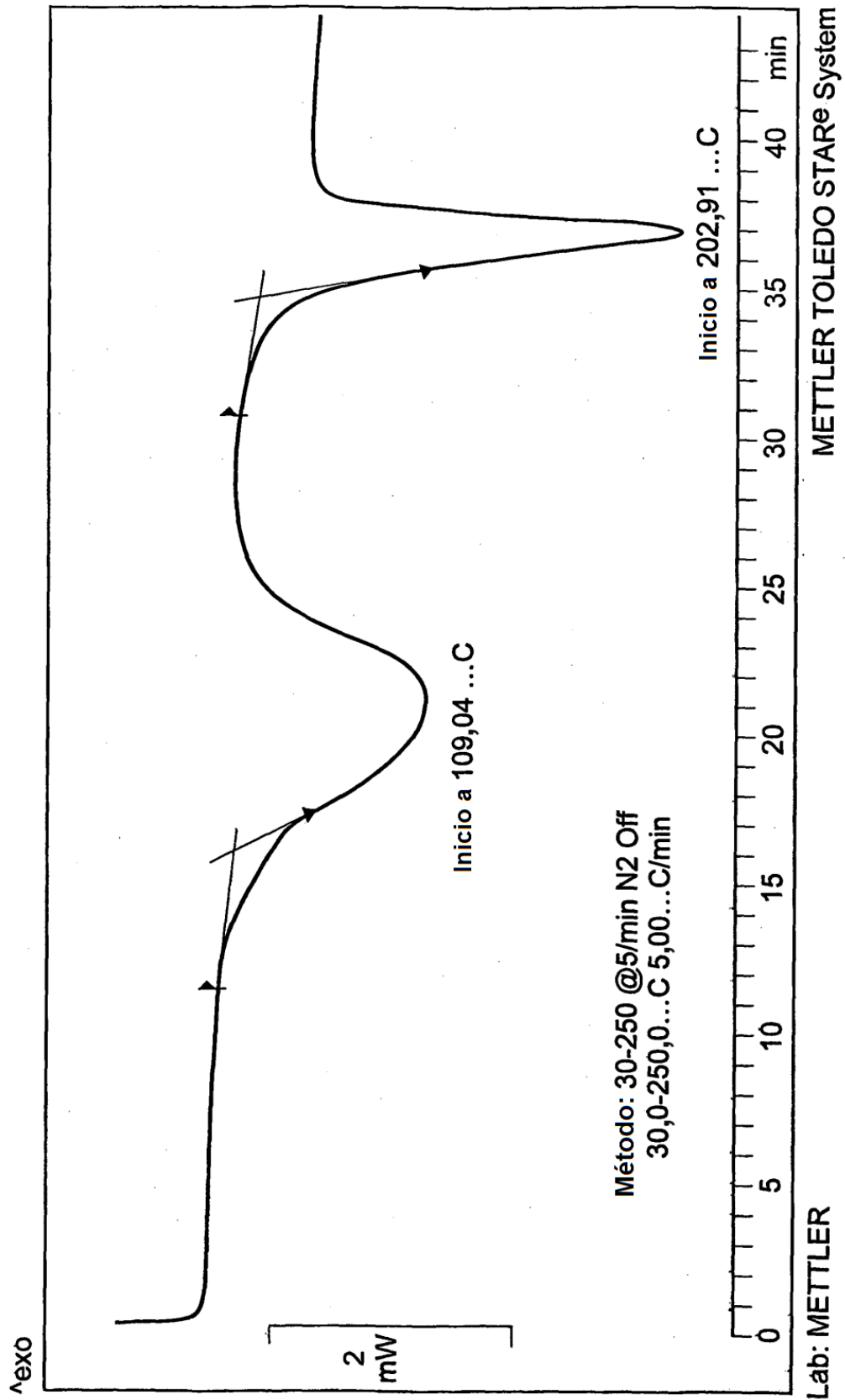


FIG. 13

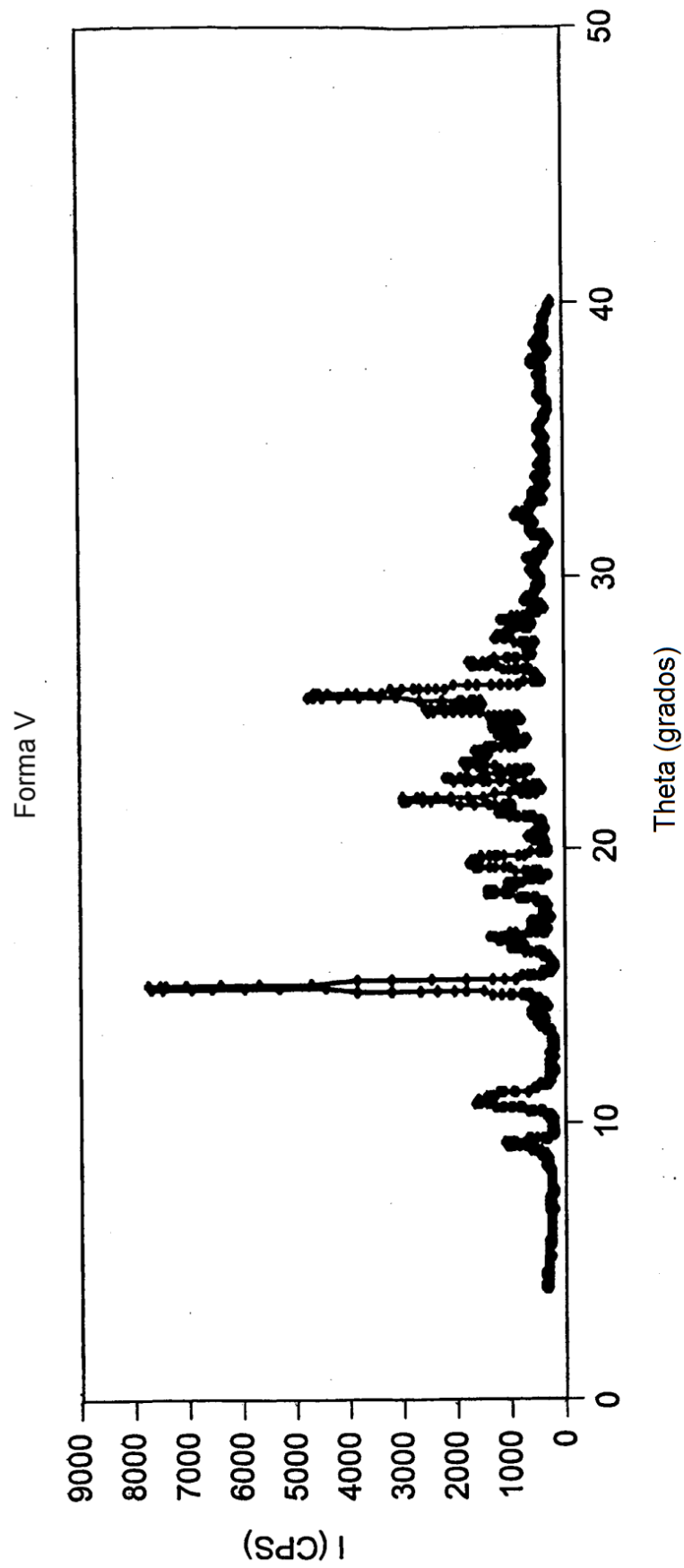


FIG. 14

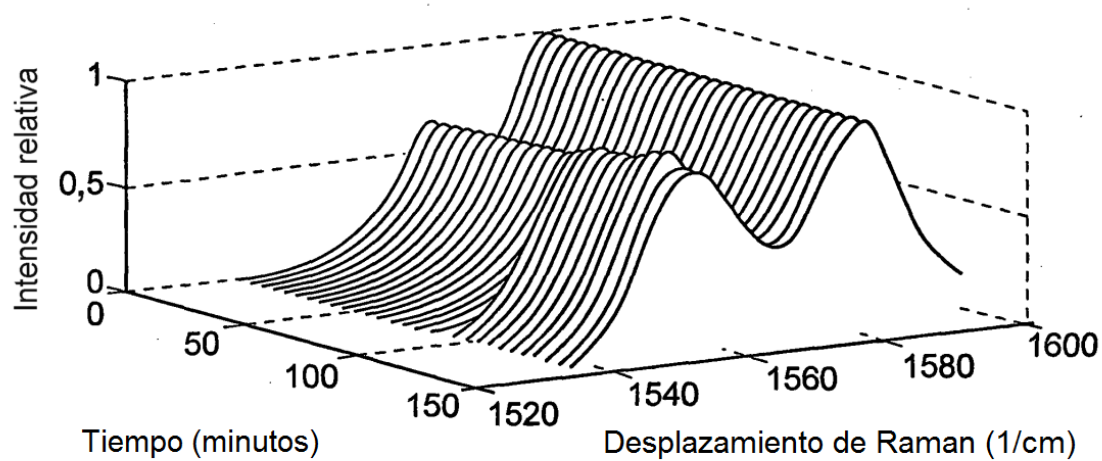
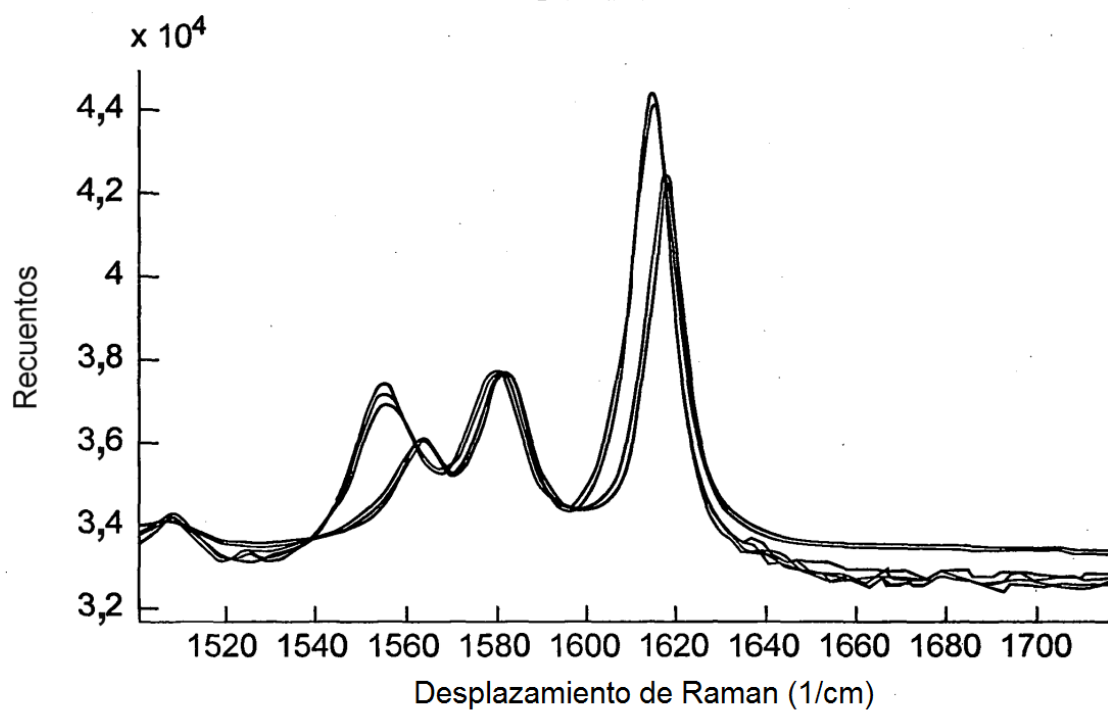


FIG. 15

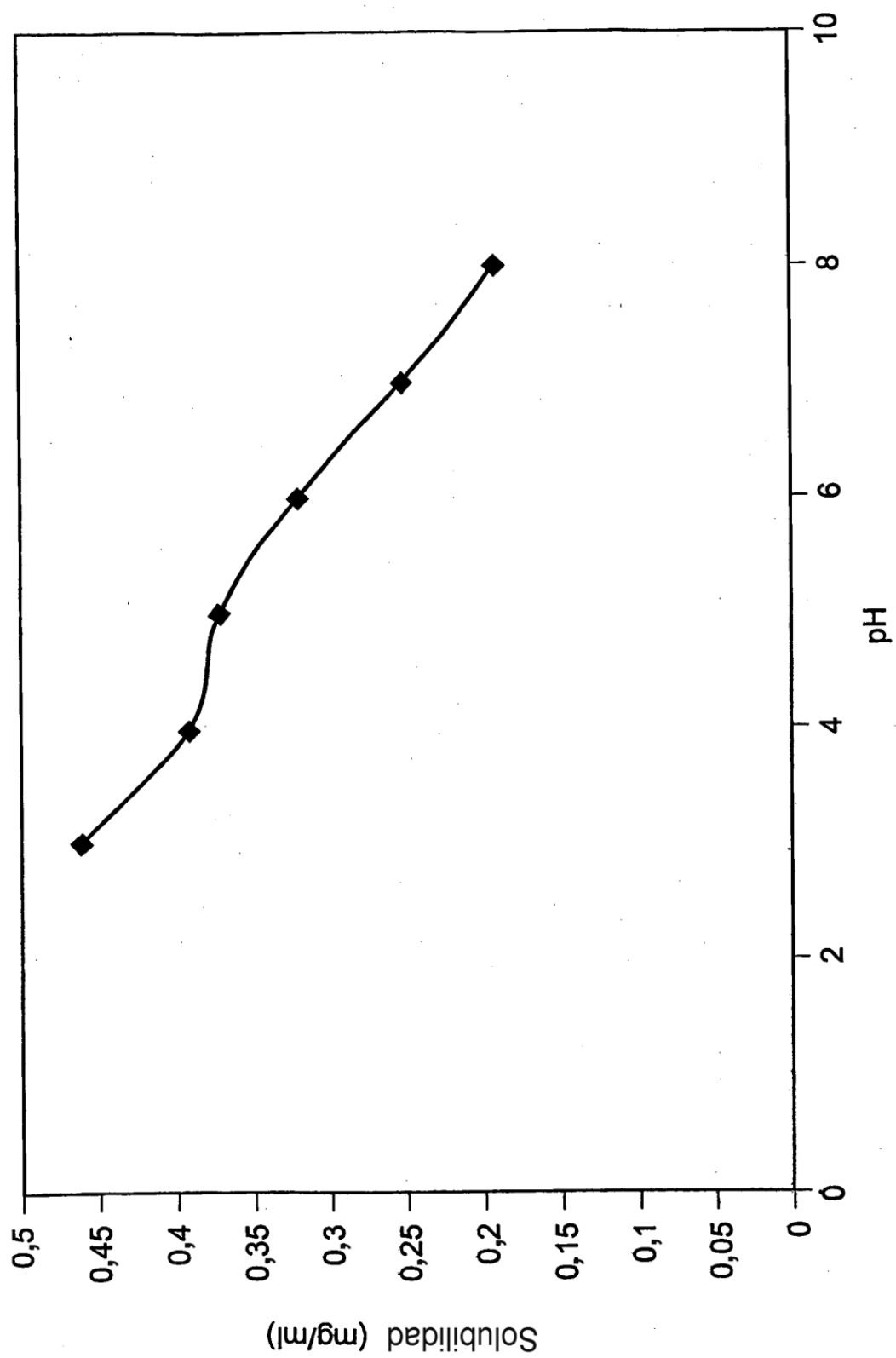


FIG. 16

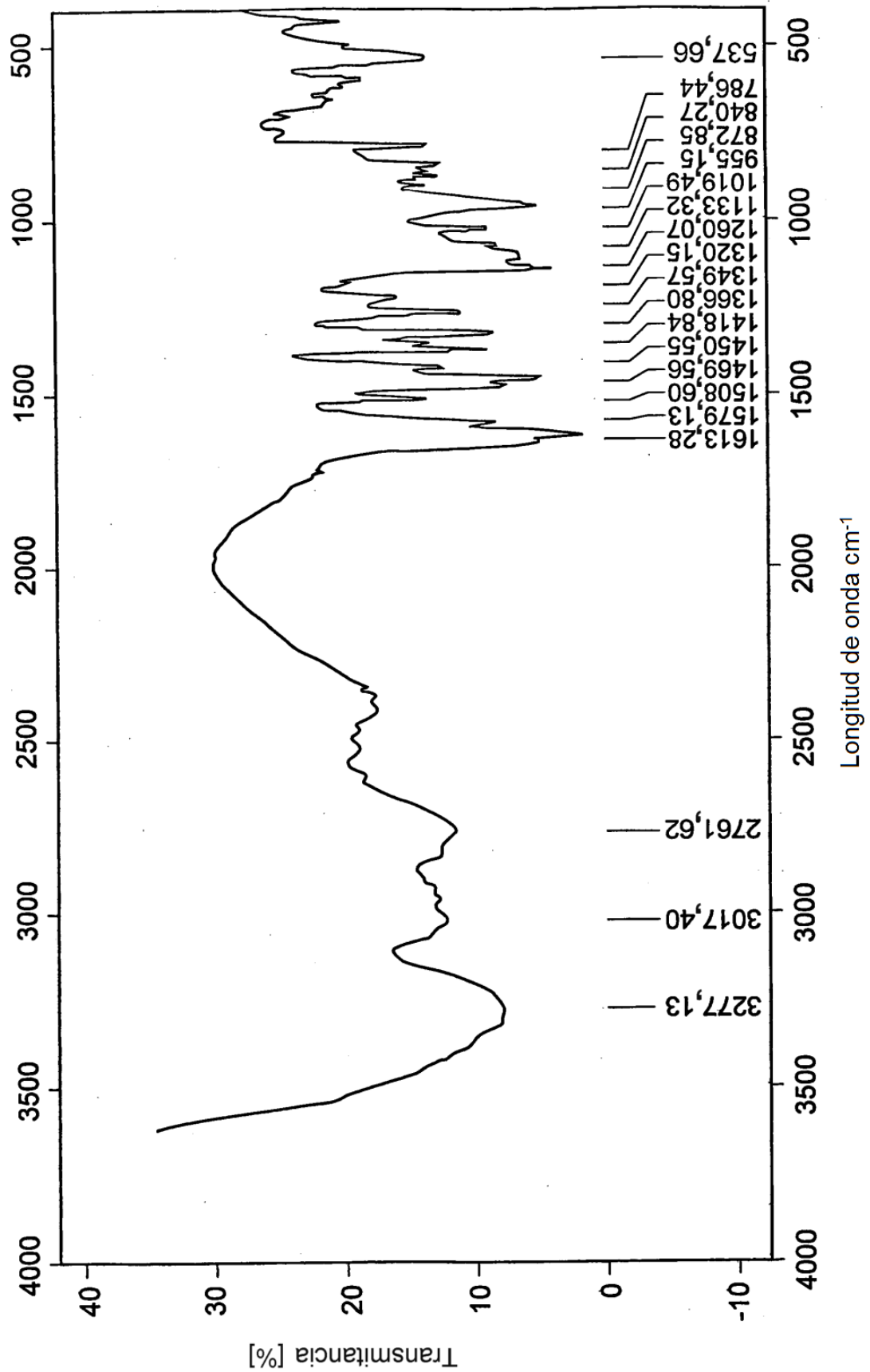


FIG. 17

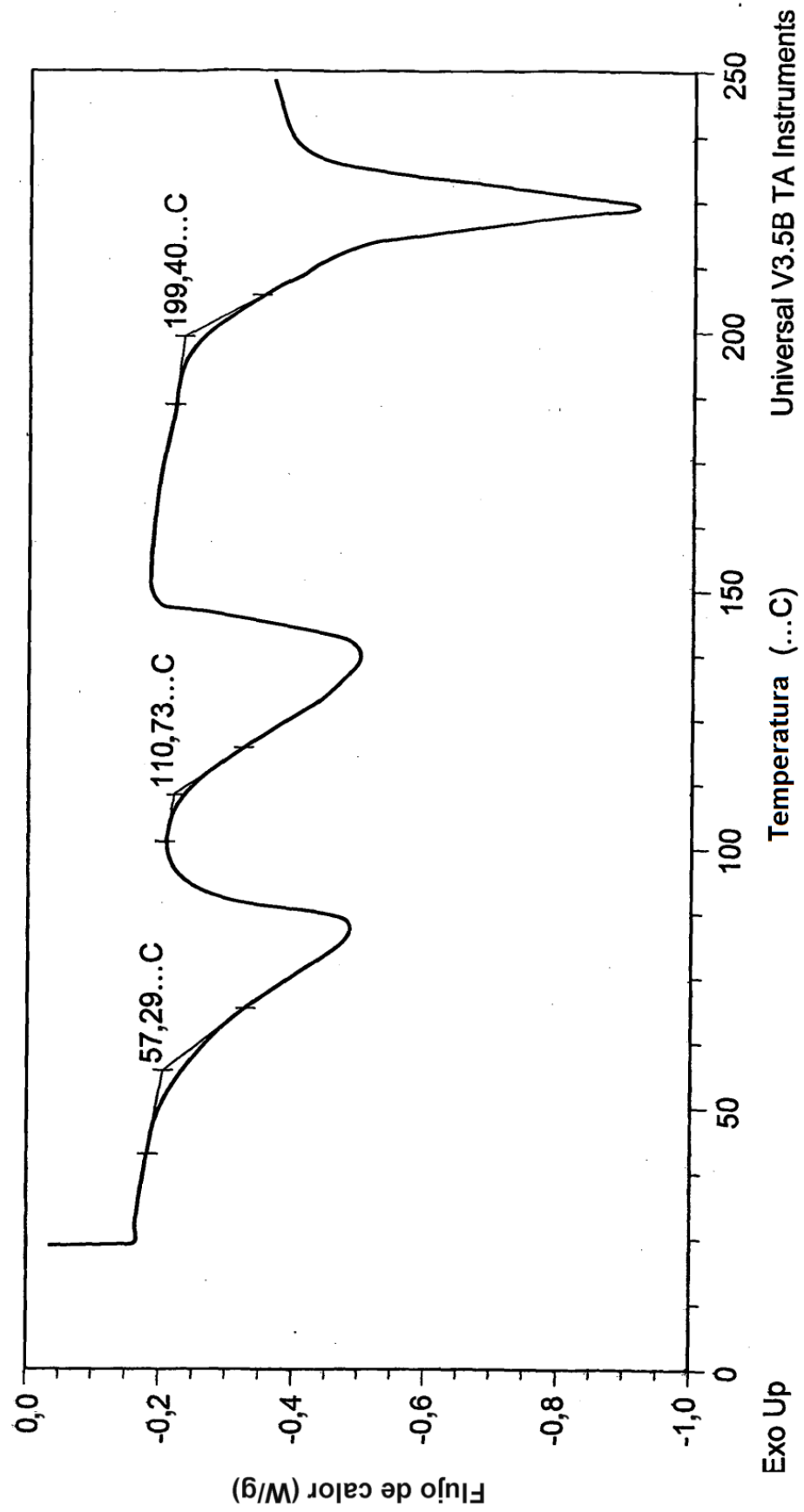


FIG. 18

Forma VI

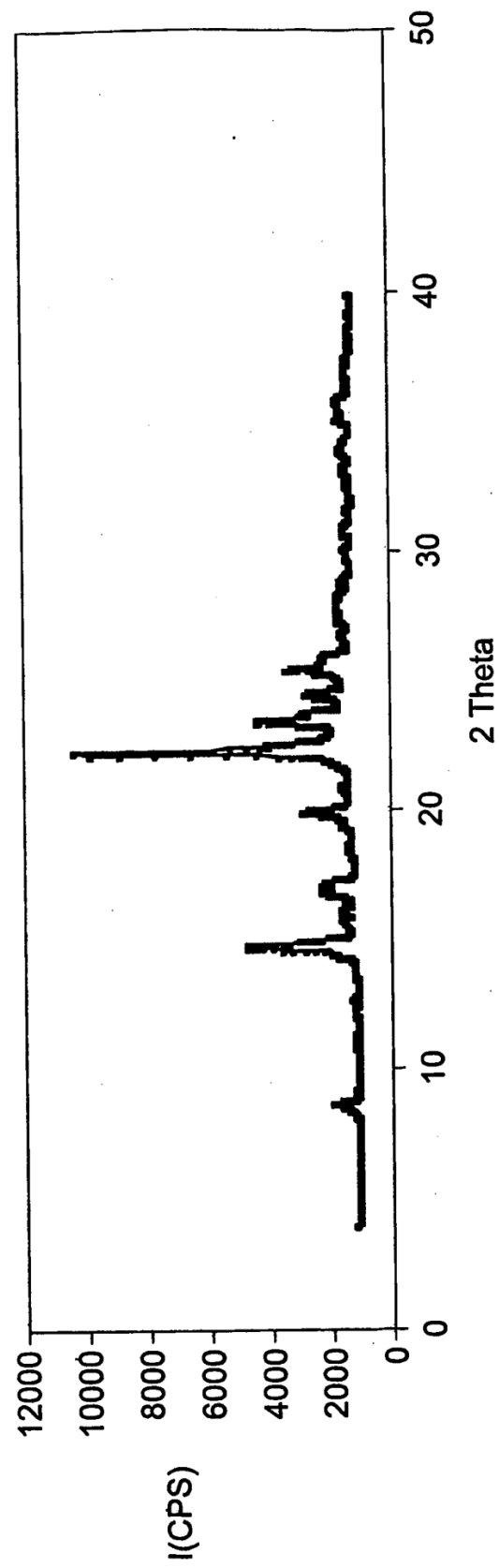


FIG. 19

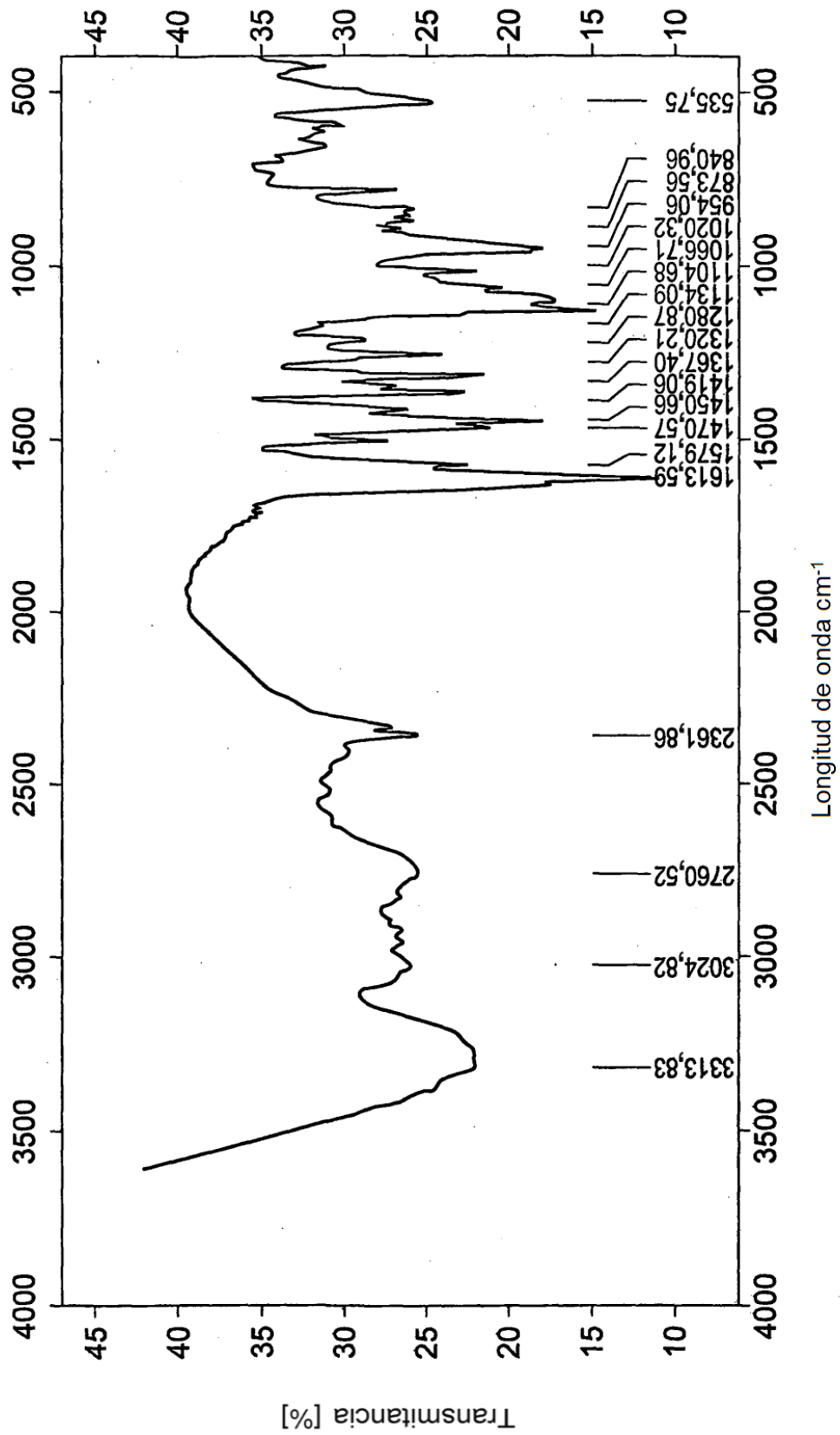


FIG. 20

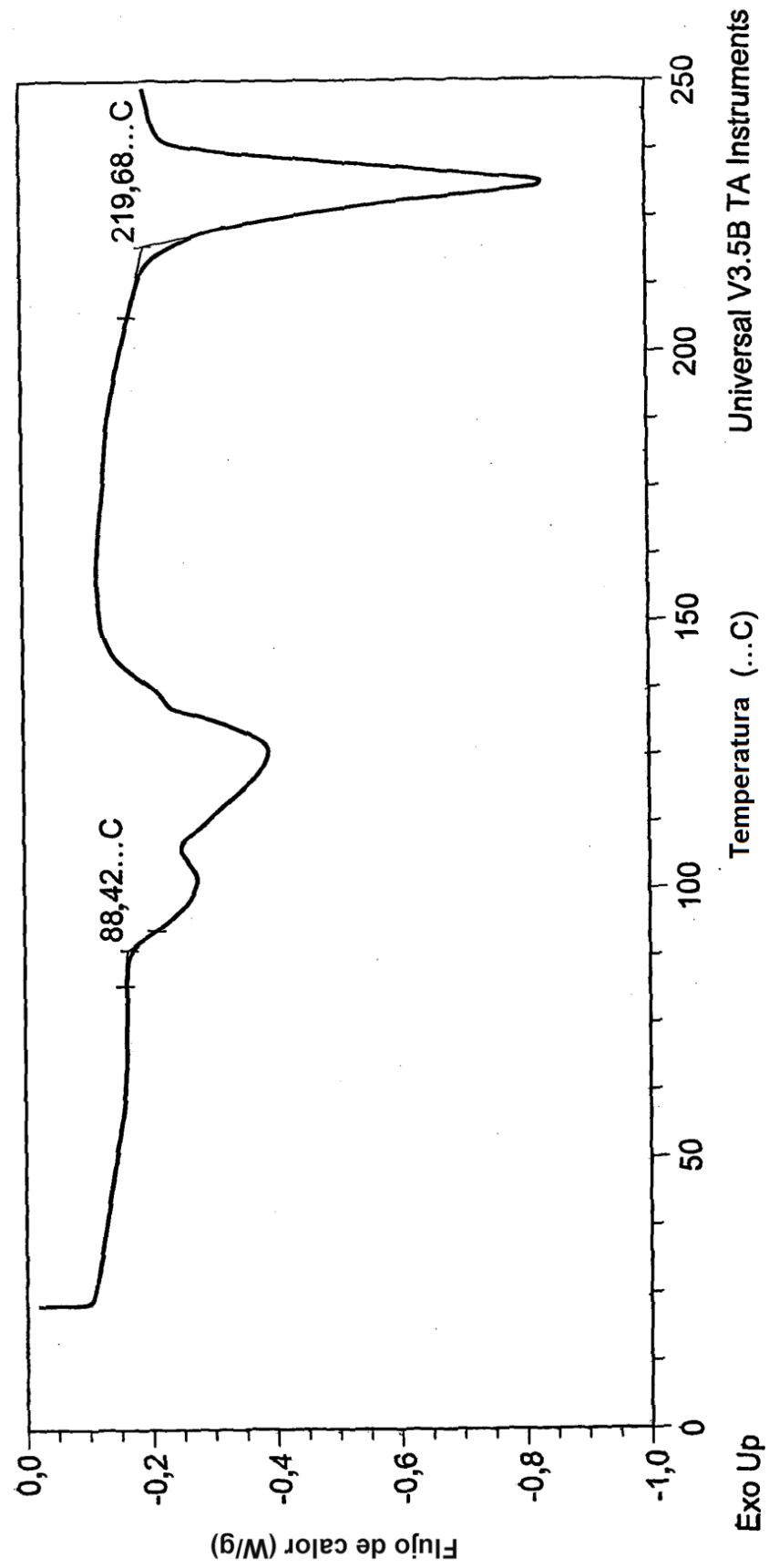


FIG. 21

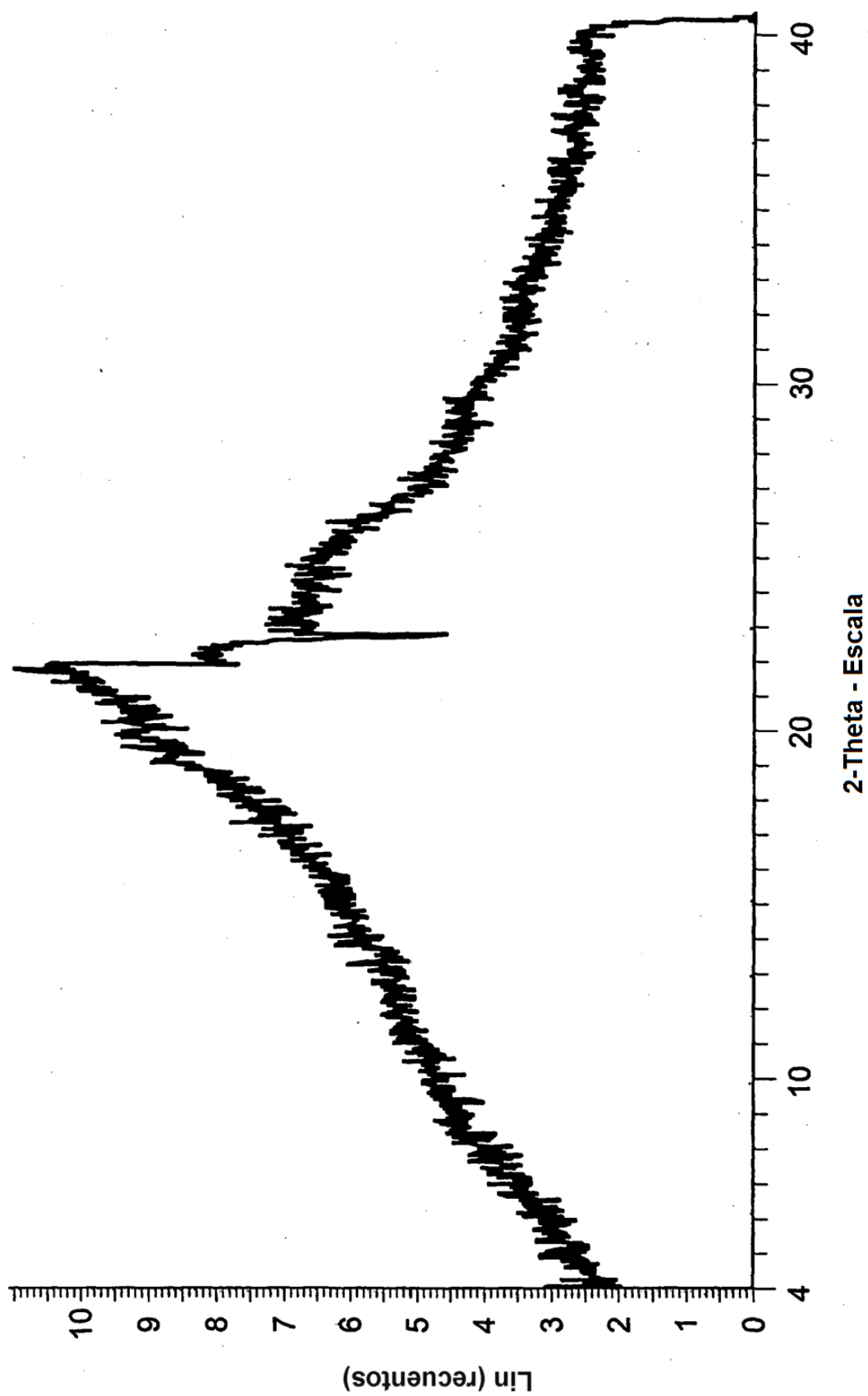


FIG. 22

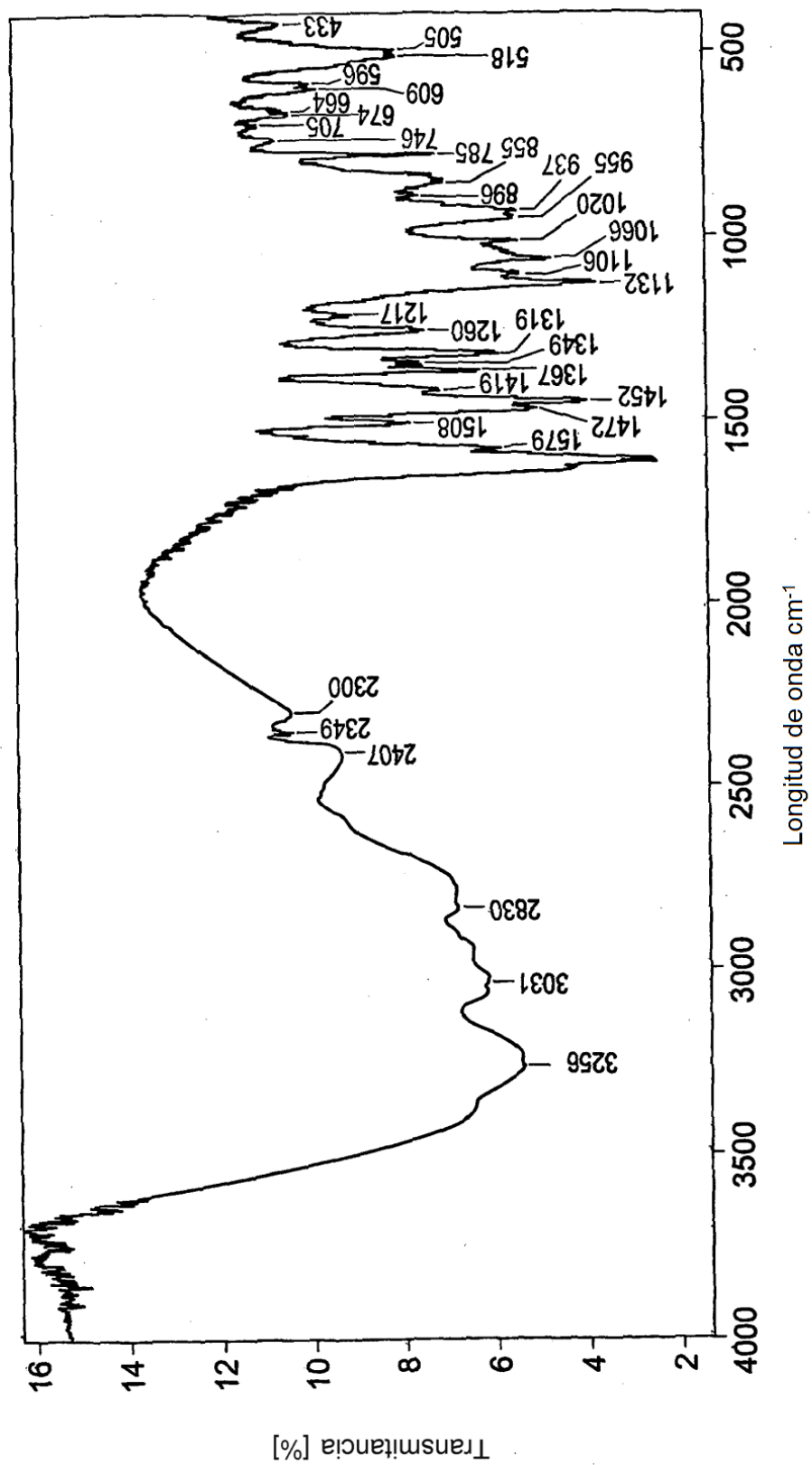


FIG. 23

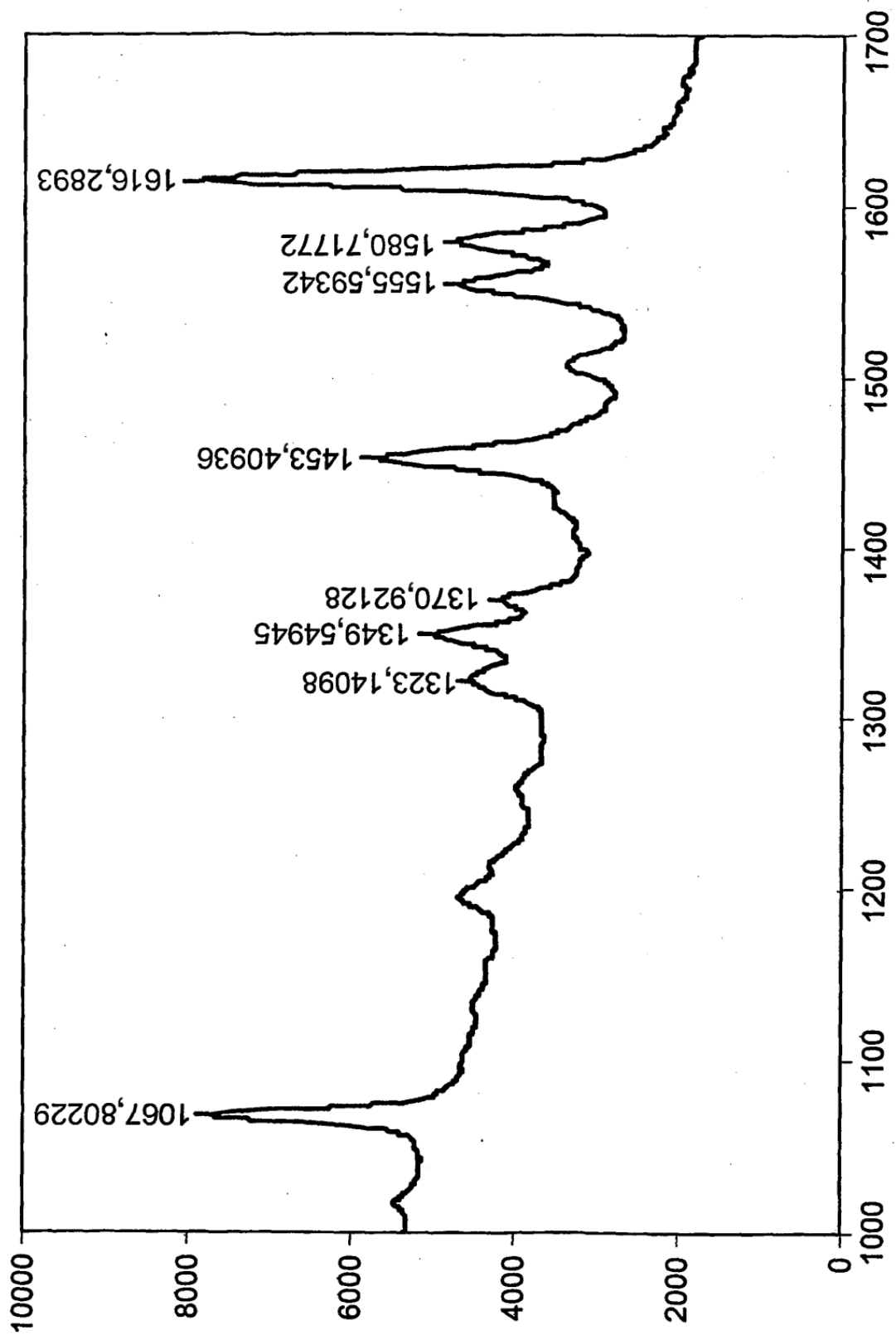
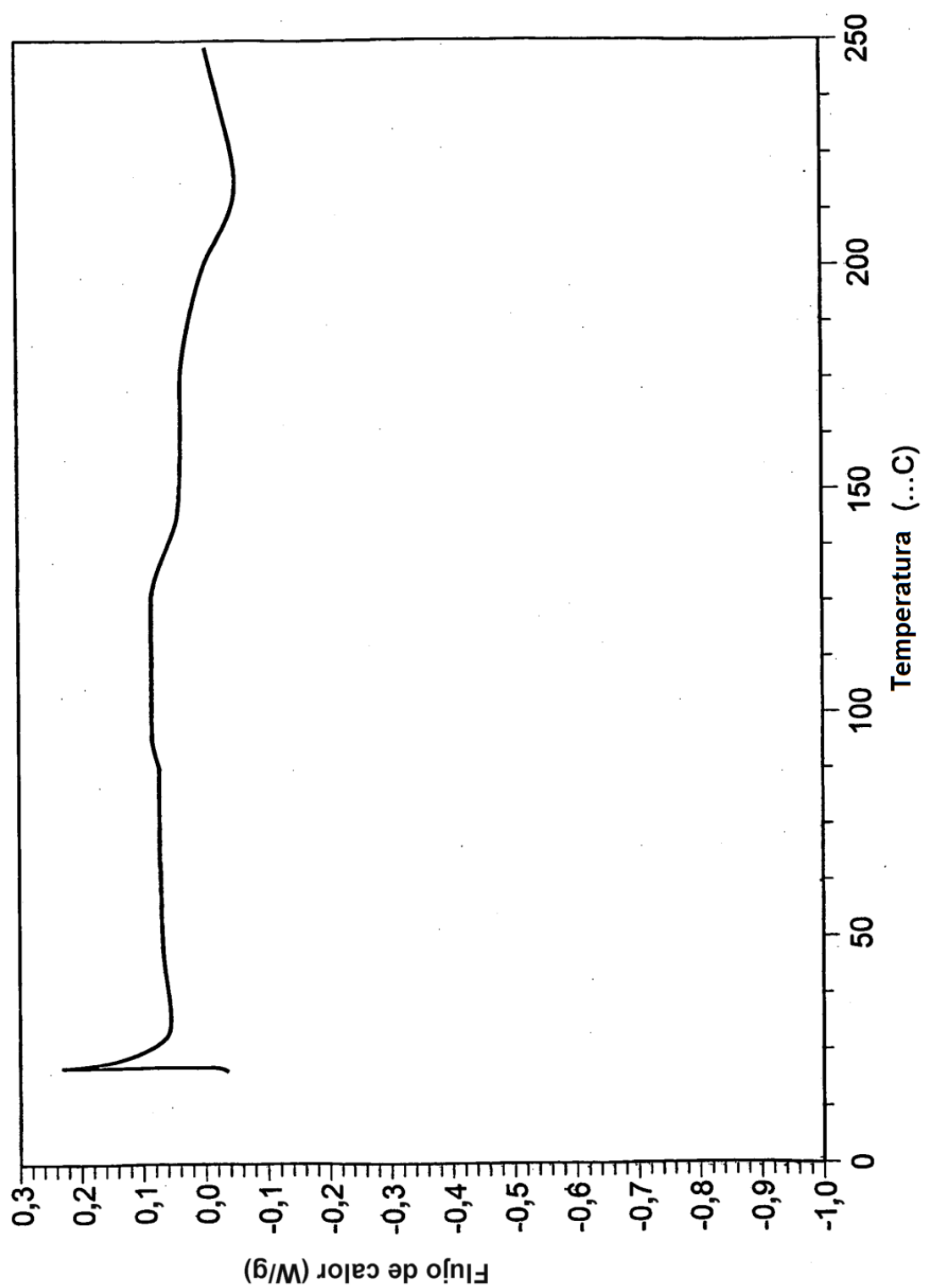


FIG. 24

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 61245904 P [0001]
- US 67929605 P [0001]
- US 6495541 B [0003] [0044] [0136]
- WO 2004087713 A [0003]
- US 612457 P [0003]
- US 6423705 B [0006]
- US 20040091453 A [0006]
- WO 0200665 A [0006]
- WO 0182877 A [0006]
- US 612458 P [0007] [0044] [0136]
- US 60683006 P [0007]
- WO 0038715 A [0138]
- WO 0038716 A [0138]
- WO 0038717 A [0138]
- WO 0038718 A [0138]
- WO 0038719 A [0138]
- WO 0038730 A [0138]
- WO 0038665 A [0138]
- WO 0037107 A [0138]
- WO W038786 A [0138]
- EP 239362 A [0140]
- WO 9633172 A [0141]
- WO 9627583 A [0141]
- EP 97304971 A [0141]
- EP 99308617 A [0141]
- WO 9807697 A [0141]
- WO 9803516 A [0141]
- WO 9834918 A [0141]
- WO 9834915 A [0141]
- WO 9833768 A [0141]
- WO 9830566 A [0141]
- EP 606046 A [0141]
- EP 931788 A [0141]
- WO 9005719 A [0141]
- WO 9952910 A [0141]
- WO 9952889 A [0141]
- WO 9929667 A [0141]
- US 9801113 W [0141]
- EP 99302232 A [0141]
- EP 9912961 A [0141]
- US 60148464 B [0141]
- US 5863949 A [0141]
- US 5861510 A [0141]
- EP 780386 A [0141]
- WO 9519970 A [0144] [0146]
- WO 9814451 A [0144]
- WO 9802434 A [0144] [0146]
- US 5747498 A [0144]
- WO 9924440 A [0145]
- US 9900797 W [0145]
- WO 9521613 A [0145]
- WO 9961422 A [0145]
- US 5834504 A [0145]
- WO 9850356 A [0145]
- US 5883113 A [0145]
- US 5886020 A [0145]
- US 5792783 A [0145]
- WO 9910349 A [0145]
- WO 9732856 A [0145]
- WO 9722596 A [0145]
- WO 9854093 A [0145]
- WO 9802438 A [0145]
- WO 9916755 A [0145]
- WO 9802437 A [0145] [0146]
- WO 9935146 A [0146]
- WO 9935132 A [0146]
- WO 9713760 A [0146]
- US 5587458 A [0146]
- US 5877305 A [0146]
- US 60117341 B [0146]
- US 60117346 B [0146]
- US 09221946 B [0147]
- US 09454058 B [0147]
- US 09501163 B [0147]
- US 09539930 B [0147]
- US 09202796 B [0147]
- US 09384339 B [0147]
- US 09383755 B [0147]
- US 60168207 B [0147]
- US 60170119 B [0147]
- US 60177718 B [0147]
- US 60168217 B [0147]
- US 60200834 B [0147]
- US 60113647 B [0148]

Literatura no patente citada en la descripción

- *Bioessays*, 2004, vol. 26, 882-893 [0004]

- TENTORI L ; PORTARENAI ; GRAZIANI G. Potential applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Pharmacol Res*, 2002, vol. 45, 73-85 [0005]
- HONG SJ ; DAWSON TM ; DAWSON VL. Nuclear and mitochondrial conversations in cell death: PARP-1 and AIF. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004, vol. 25, 259-264 [0005]
- LOVE S ; BARBER R ; WILCOCK GK. Increased poly(ADP-ribosyl)ation of nuclear proteins in Alzheimer's disease. *Brain*, 1999, vol. 122, 247-53 [0006]
- MANDIR AS ; PRZEDBORSKI S ; JACKSON-LEWIS V et al. Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, vol. 96, 5774-9 [0006]
- PIEPER AA ; WALLEST T ; WEL G et al. Myocardial postischemic injury is reduced by poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene disruption. *J Mol Med*, 2000, vol. 6, 271-82 [0006]
- SZAB6 G ; BÄHRLE S ; STUMPF N et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition reduces reperfusion injury after heart transplantation. *Circ Res*, 2002, vol. 90, 100-6 [0006]
- SZAB6 C ; DAWSON V. Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia-reperfusion. *TIPS*, 1998, vol. 19, 287-98 [0006]
- SORIANO FG ; VIRÁG L ; SZAB6 C. Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. *J Mol Med*, 2001, vol. 79, 437-48 [0006]
- SZAB6 C ; VIRÁG L ; CUZZOCREA S et al. Protection against peroxynitrite-induced fibroblast injury and arthritis development by inhibition of poly(ADP-ribose) synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, vol. 95, 3867-72 [0006]
- RACZ I ; TORY K ; GALLYAS F et al. BGP-15 - a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor - protects against nephrotoxicity of cisplatin without compromising its antitumor activity. *Biochem Pharmacol*, 2002, vol. 63, 1099-111 [0006]
- BRYANTHE ; SCHULTZ N ; THOMAS HD ; PARKER KM ; FLOWER D ; LOPEZ E ; KYLE S ; MEUTH M ; CURTIN NJ ; HELLEDAY T. Specific killing of BRCA2 deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. *Nature* [0006]
- S. BYRN et al. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. *Pharmaceutical research*, 1995, vol. 12 (7), 945-954 [0046]
- J. K. HALEBLIAN ; W. MCCRONE. Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1969, vol. 58 (8), 911-929 [0046]
- Remington: The Science & Practice of Pharmacy. Williams & Williams, 1995 [0114]
- Physician's Desk Reference. Medical Economics, 1998 [0114]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2000 [0114]