

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 252**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2008 E 08742326 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2276483**

54 Título: **Formas sólidas que comprenden (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, composiciones de las mismas y usos de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE W.;
SCHAFER, PETER H.;
MAN, HON-WAH;
GE, CHUANSHENG y
XU, JEAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 476 252 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas que comprenden (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, composiciones de las mismas y usos de las mismas

1. Campo de la invención

- 5 Se describen en la presente memoria formas sólidas que comprenden (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, composiciones que comprenden las formas sólidas, métodos para elaborar las formas sólidas y métodos para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

2. Antecedentes de la invención

10 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina que es liberada principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimuladores. El TNF- α es capaz de potenciar la mayoría de los procesos celulares, tales como diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. En niveles reducidos, el TNF- α confiere protección contra agentes infectivos, tumores y daño de los tejidos. No obstante, el TNF- α cumple también una función en muchas enfermedades. Cuando se administra a un paciente, el TNF- α causa o agrava inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a aquellas observadas durante infecciones agudas y estados de choque. El aumento o la desregulación de la producción de TNF- α se ha implicado en una serie de enfermedades y afecciones, por ejemplo, cáncer, tal como tumores sólidos, tumores sanguíneos, cardiopatías, tales como insuficiencia cardiaca congestiva, y enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias.

20 El monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (cAMP) también cumple una función en muchas enfermedades y afecciones tales como, aunque sin limitarse a ello, asma e inflamación, y otras patologías (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha demostrado que la elevación de cAMP en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la subsiguiente liberación de mediadores inflamatorios, incluidos TNF- α y NF- κ B. El aumento de los niveles de cAMP también conduce a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias.

25 Se cree que el mecanismo celular primario para la activación de cAMP es la descomposición de cAMP por parte de una familia de isoenzimas denominadas fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cíclicos (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Se conocen once familias de PDE. Se reconoce, por ejemplo, que la inhibición de PDE de tipo IV es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación del mediador inflamatorio como en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias (Verghese, *et al.*, *J. Pharm. Exper. Therapeut.*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por lo tanto, los compuestos que inhiben PDE4 (PDE IV) específicamente, pueden inhibir la inflamación y auxiliar en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias con un mínimo de efectos colaterales no deseados, tales como efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. Los inhibidores de PDE4 actualmente utilizados carecen de acción selectiva en las dosis terapéuticas aceptables.

35 El cáncer es una enfermedad particularmente devastadora, y los incrementos de los niveles de TNF- α están implicados en el riesgo y la propagación del cáncer. Normalmente, en sujetos sanos, las células cancerosas no pueden sobrevivir en el sistema circulatorio. Una de las razones es que el recubrimiento de los vasos sanguíneos actúa como barrera para la extravasación de células tumorales. No obstante, se ha demostrado que el aumento de los niveles de citocinas aumenta sustancialmente la adhesión de células cancerígenas al endotelio *in vitro*. Una explicación es que las citocinas, tales como TNF- α , estimulan la biosíntesis y la expresión de los receptores de la superficie celular llamados ELAM-1 (molécula de adhesión de leucocitos endoteliales). ELAM-1 es miembro de una familia de receptores de adhesión celular dependientes del calcio, conocidos como LEC-CAM, que incluye LECAM-1 y GMP-140. Durante una respuesta inflamatoria, ELAM-1 en las células endoteliales funciona como un "receptor dirigido" para los leucocitos. Recientemente, se demostró que ELAM-1 sobre las células endoteliales media la adhesión incrementada de las células de cáncer de colon al endotelio tratado con citocinas (Rice *et al.*, 1989, *Science* 246:1303-1306).

45 Las enfermedades inflamatorias tales como artritis, afecciones artríticas relacionadas (p. ej., artrosis y artritis reumatoidea), enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), septicemia, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas son también dolencias prevalentes y problemáticas. El TNF- α cumple una función central en la respuesta inflamatoria, y la administración de sus antagonistas bloquea las respuestas agudas y crónicas en modelos animales de enfermedad inflamatoria.

55 La producción aumentada o desregulada de TNF- α ha estado implicada en enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitarse a ello: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión de reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea, condiciones artríticas, tales como artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daño por

radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Tracey *et al*, 1987, *Nature* 330:662-664 y Hinshaw *et al*, 1990, *Circ. Shock* 30:279-292 (choque endotóxico); Dezube *et al*, 1990, *Lancet*, 335:662 (caquexia); Milar *et al*, 1989, *Lancet* 2:712-714 y Ferrai-Baliviera *et al*, 1989, *Arch. Surg.* 124:1400-1405 (síndrome de dificultad respiratoria aguda); Bertolini *et al*, 1986, *Nature* 319:516-518, Johnson *et al*, 1989, *Endocrinology* 124:1424-1427, Holler *et al*, 1990, *Blood* 75:1011-1016, y Grau *et al*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 320:1586-1591 (enfermedades de resorción ósea); Pignet *et al*, 1990, *Nature*, 344:245-247, Bissonnette *et al*, 1989, *Inflammation* 13:329-339 y Baughman *et al*, 1990, *J. Lab. Clin. Med.* 115:36-42 (enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas); Elliot *et al*, 1995, *Int. J. Pharmac.* 17:141-145 (artritis reumatoidea); von Dullemen *et al*, 1995, *Gastroenterology*, 109:129-135 (enfermedad de Crohn); Duh *et al*, 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:5974-5978, Poll *et al*, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782-785, Monto *et al*, 1990, *Blood* 79:2670, Clouse *et al*, 1989, *J. Immunol* 142,431-438, Poll *et al*, 1992, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197, Polie *et al*, 1990, *Proc. Natl Acad. Sci.* 8.7:782-784, Folks *et al*, 1989, *PNAS* 86:2365-2368 (VIH e infecciones oportunistas resultantes del VIH).

Los compuestos farmacéuticos que pueden bloquear la actividad o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluido el TNF- α , pueden ser compuestos terapéuticos beneficiosos. Muchos inhibidores de moléculas pequeñas han demostrado la capacidad de tratar o prevenir enfermedades inflamatorias implicadas por TNF- α (para una revisión, véase Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8:1309-1332). Una de dicha clase de moléculas consiste en las fenetilsulfonas sustituidas descritas en la patente de Estados Unidos núm. 6.020.358.

La preparación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico es compleja, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar a una diversidad de propiedades físico-químicas, que pueden proveer beneficios o desventajas en el procesamiento, la formulación, estabilidad y biodisponibilidad, entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Los sólidos amorfos se caracterizan por una ausencia de orden estructural de rango largo, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos algunas veces se seleccionan en base a, por ejemplo, perfil de disolución potenciado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser convenientes para propiedades tales como, por ejemplo, estabilidad físico-química (véase, p. ej., S. R. Vippagunta *et al*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

O bien cristalinas o amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente o de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros componentes. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede surgir, p. ej., del fenómeno de polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (véase, p. ej., S. R. Byrn *et al*, *Solid State Chemistry of Drugs*. (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de estudiar polimorfismos fue enfatizada por el caso de Ritonavir, un inhibidor de VIH proteasa que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después del lanzamiento del producto, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfismo menos soluble en la formulación hizo que fuese necesario retirar el producto del mercado hasta que pudiese desarrollarse una formulación más uniforme (véase S. R. Chemburkar *et al*, *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

La diversidad adicional entre las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico puede surgir, p. ej., de la posibilidad de sólidos de múltiples componentes. Los sólidos cristalinos que comprenden dos o más especies iónicas pueden denominarse sales (véase, p. ej., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties. Selection and Use*. P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Tipos de sólidos de múltiples componentes adicionales que pueden potencialmente ofrecer otras mejoras de las propiedades de un compuesto farmacéutico o su sal incluyen, p. ej., hidratos, solvatos, co-cristales y clatratos, entre otros (véase, p. ej., S. R. Byrn *et al*, *Solid State Chemistry of Drugs*. (1999) SSCI, West Lafayette). A su vez, las formas cristalinas de múltiples componentes pueden potencialmente ser susceptibles a polimorfismo, en donde una determinada composición de múltiples componentes puede existir en más de una disposición cristalina tridimensional. La preparación de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, eficaz, estable y comercializable.

Se dan a conocer en esta memoria realizaciones que se refieren a una necesidad de formas sólidas del compuesto químicamente denominado (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona ("Compuesto A"), que se describió en la solicitud de Estados Unidos núm. 10/392.195, presentada el 19 de marzo de 2003 (expedida como patente de Estados Unidos núm. 6.962.940), como también como solicitud provisional de Estados Unidos de serie núm. 60/366.515, presentada el 20 de marzo de 2002 y 60/438.450, presentada el 7 de enero de 2003.

3. Compendio de la invención

La presente invención se refiere a métodos para tratar enfermedades y trastornos que utilizan un enantiómero de un compuesto de fenetilsulfona sustituida y sus solvatos, hidratos, co-cristales, clatratos, profármacos y polimorfismos farmacéuticamente aceptables, y a métodos para reducir el nivel de citocinas y sus precursores en mamíferos. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona y un vehículo farmacéuticamente

aceptable. La invención se refiere además a la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona sustancialmente libre de su (-) enantiómero.

5 La invención se refiere particularmente a la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona. Se cree que este compuesto ha aumentado la potencia y otros beneficios en comparación con su racemato, 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-

acetilaminoisindolina-1,3-diona.

La invención abarca el uso de la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-

10 Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos. En determinadas realizaciones, este tratamiento incluye reducir o evitar efectos adversos. Dichos trastornos incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer, que incluye sin limitación cáncer de cabeza, tiroides, cuello, ojo, piel, boca, garganta, esófago, tórax, huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, suprarrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos y sus combinaciones. Los tipos de cáncer específicos que se pueden tratar con este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

15 La invención también abarca el uso de la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona en el tratamiento o la prevención de cardiopatías que incluyen, aunque sin limitarse a ello, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque septicémico mediado por endotoxinas, miocarditis vírica aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.

20 La invención también abarca el uso de la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona para tratar enfermedades o trastornos aliviados con la inhibición de PDE4. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitarse a ello: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; enfermedad inflamatoria de la piel, dermatitis atópica,

30 fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión de reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto que incluye enfermedad injerto contra hospedante; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea; afecciones artríticas tales como artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria de los intestinos; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; eritema nodos leproso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

35 Incluso en otra realización, también se describe que la Forma B del (+) enantiómero estereoméricamente puro de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona es también útil en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas o síntomas de infecciones microbianas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, malaria, infección micobacteriana e infecciones oportunistas resultantes del VIH.

40 La invención comprende además las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas en una dosis unitaria que comprenden la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona y sus polimorfismos, profármacos, hidratos, clatratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización separada, la invención abarca la Forma B del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona.

45 En otra realización, la invención abarca un método para producir la Forma B del (+) enantiómero estereoméricamente puro de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona que comprende contactar 1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina con un aminoácido quirral y poner en contacto el producto de la primera etapa con N-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-izobenzofuran-4-il)-acetamida. También se describe una sal quirral de 1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina.

50 Las realizaciones que se dan a conocer en este documento proporcionan las formas sólidas que comprenden la Forma B del compuesto químicamente denominado (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona ("Compuesto A"). El compuesto A se puede sintetizar o se puede obtener de acuerdo con cualquier método obvio para el experto en la técnica en base a las descripciones del presente documento, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos que siguen. El Compuesto A también se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6.962.940, expedida el 8 de noviembre de 2005, que se incorpora por referencia en su totalidad al presente documento.

- En determinadas realizaciones, las formas sólidas son formas cristalinas de un solo componente del Compuesto A. En determinadas realizaciones, las formas sólidas son formas cristalinas de múltiples componentes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, co-cristales y/o solvatos (incluidos hidratos) que comprenden el Compuesto A. También se describen formas sólidas que son formas amorfas de un solo componente del Compuesto A. También se describen formas sólidas que son formas amorfas de múltiples componentes. Sin intentar estar limitados por ninguna teoría en particular, la nueva forma sólida que se da a conocer en la presente invención posee propiedades físico-químicas ventajosas particulares, haciendo que sea útil, p. ej., para elaboración, procesamiento, formulación y/o almacenamiento, a la vez que también posee propiedades biológicas particularmente ventajosas tales como, p. ej., biodisponibilidad y/o actividad biológica.
- En realizaciones particulares, la forma sólida que se da a conocer en este documento incluye formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluidas, aunque sin limitarse a ello, formas sólidas de uno solo componente y de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. En determinadas realizaciones, las formas sólidas que se dan a conocer en este documento incluyen polimorfismos, solvatos (incluidos hidratos) y co-cristales que comprenden el Compuesto A. Determinadas realizaciones que se dan a conocer en este documento proporcionan métodos para elaborar, aislar y/o caracterizar la forma sólida provista en este documento.
- La forma sólida que se da a conocer en este documento es útil como ingrediente farmacéutico activo para la preparación de formulaciones para uso en pacientes. Por lo tanto, las realizaciones de la presente invención abarcan el uso de esta forma sólida como un medicamento final. Determinadas realizaciones dan a conocer formas sólidas útiles para elaborar las formas farmacéuticas finales con propiedades mejoradas, p. ej., propiedades de flujo de polvo, propiedades de compactación, propiedades de formación de comprimidos, propiedades de estabilidad y propiedades de compatibilidad de excipientes, entre otras que son necesarias) para elaborar, procesar, formular y/o conservar los medicamentos finales.
- Determinadas realizaciones de la presente memoria dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma B en forma cristalina de un solo componente y/o en forma cristalina de múltiples componentes que comprenden la Forma B del Compuesto A y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Las formas sólidas y los medicamentos finales que se dan a conocer en la presente memoria son útiles, por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de las enfermedades y trastornos que se dan a conocer en esta memoria.
- Ciertas realizaciones de la presente memoria dan a conocer métodos que utilizan las formas sólidas provistas en este documento para tratar, prevenir o manejar enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos, tal como VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea; afecciones artríticas tales como artritis psoriásica, artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria de los intestinos; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; lupus eritematoso cutáneo; sarcoidosis pulmonar; ENL en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Dichos trastornos incluyen además, aunque sin limitarse a ello, cáncer que incluye, aunque sin limitarse a ello, cáncer de cabeza, tiroides, cuello, ojo, piel, boca, garganta, esófago, tórax, huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, suprarrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos y sus combinaciones. Los tipos de cáncer específicos que se pueden tratar con este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos. En determinadas realizaciones, los métodos que usan las formas sólidas provistas en esta memoria incluyen reducir o evitar ciertos efectos adversos.
- Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer métodos de uso de las formas sólidas provistas en la presente invención en el tratamiento o la prevención de cardiopatías que incluyen, aunque sin limitarse a ello, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque septicémico mediado por endotoxinas, miocarditis vírica aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.
- Determinadas realizaciones provistas en este documento dan a conocer métodos para usar las formas sólidas provistas aquí para tratar enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4. Por ejemplo, las formas sólidas que se dan a conocer en esta invención pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitarse a ello: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas; dermatitis; enfermedad inflamatoria de la piel; dermatitis atópica; fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto que incluye enfermedad de injerto contra hospedante; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea; afecciones artríticas tales como artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria de los intestinos; esclerosis múltiple;

lupus eritematoso sistémico; eritema nodoso leproso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

5 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer métodos que usan las formas sólidas provistas en este documento en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas o síntomas de infecciones microbianas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, malaria, infecciones micobacterianas e infecciones oportunistas resultantes del VIH.

10 Las realizaciones particulares de la presente invención dan a conocer métodos para usar las formas sólidas provistas en este documento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que incluyen: psoriasis; artritis psoriásica; artritis reumatoidea; sarcoide cutáneo crónico; arteritis de células gigantes; Parkinson; prúrigo nodular; liquen plano; aftosis compleja; enfermedad de Behcet; lupus; hepatitis; uveítis; enfermedad de Sjogren; depresión (incluida depresión mayor); cistitis intersticial; vulvodinia; prostatitis; artrosis; linfoma de células B difusas grandes; polimiositis; dermatomiositis; miositis con cuerpos de inclusión; artrosis erosiva; cistitis intersticial; hepatitis; endometriosis; radiculopatía y pioderma gangrenoso.

15 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias que comprenden una o más formas sólidas provistas en este documento.

3.1. Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo ("XRPD") de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 2 proporciona un gráfico de Calorimetría de Barrido Diferencial ("DSC") representativo de la Forma A del Compuesto A.

20 La FIG. 3 proporciona un gráfico del Análisis Gravimétrico Térmico ("TGA") representativo de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 4 proporciona un gráfico de Sorción de Vapor Dinámico ("DVS") representativo de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 5 proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma B del Compuesto A.

25 La FIG. 6 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma B del Compuesto A.

La FIG. 7 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma B del Compuesto A.

La FIG. 8 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma B del Compuesto A.

La FIG. 9 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma C del Compuesto A.

La FIG. 10 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma C del Compuesto A.

30 La FIG. 11 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma C del Compuesto A.

La FIG. 12 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma C del Compuesto A.

La FIG. 13 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma D del Compuesto A.

La FIG. 14 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma D del Compuesto A.

La FIG. 15 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma D del Compuesto A.

35 La FIG. 16 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma D del Compuesto A.

La FIG. 17 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma E del Compuesto A.

La FIG. 18 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma E del Compuesto A.

La FIG. 19 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma E del Compuesto A.

La FIG. 20 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma E del Compuesto A.

40 La FIG. 21 proporciona un patrón XRPD representativo de la Forma F del Compuesto A.

La FIG. 22 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma F del Compuesto A.

La FIG. 23 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma F del Compuesto A.

La FIG. 24 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma F del Compuesto A.

La FIG. 25 proporciona un XRPD representativo de la Forma G del Compuesto A.

La FIG. 26 proporciona un gráfico DSC representativo de la Forma G del Compuesto A.

La FIG. 27 proporciona un gráfico TGA representativo de la Forma G del Compuesto A.

La FIG. 28 proporciona un gráfico DVS representativo de la Forma G del Compuesto A.

- 5 La FIG. 29 ilustra una preparación del (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona.

La FIG. 30 ilustra el efecto del Compuesto A sobre la neutrofilia inducida por LPS en los pulmones de hurones conscientes.

- 10 La FIG. 31 ilustra el cambio en porcentaje del espesor epidérmico entre los 15 sujetos en el Día 29 en un estudio clínico que evalúa el Compuesto A en pacientes con psoriasis intensa de tipo placa.

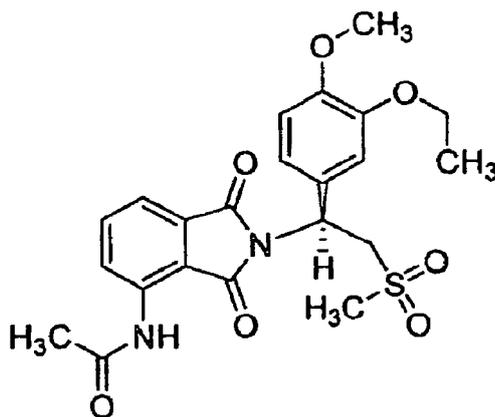
La FIG. 32 ilustra el cambio en iNOS medio (normalizado a hARP) en muestras de biopsia de piel con lesiones en el Día 29 de un estudio clínico que evalúa el Compuesto A en pacientes con psoriasis intensa de tipo placa.

- 15 La FIG. 33 ilustra el cambio en porcentaje del puntaje del Área de Psoriasis total y el Índice de Intensidad (PASI) entre los pacientes evaluables desde la situación inicial en el Día 29 de un estudio clínico que evalúa el Compuesto A en pacientes con psoriasis intensa de tipo placa.

3.2. Definiciones

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "Compuesto A" se refiere a una (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona enantioméricamente pura proveniente de una columna de HPLC a aproximadamente 25,4 minutos cuando esa columna es una columna de PLC quiral de 150 mm x 4,6 mm Ultron Chiral ES-OVS (Agilent Technology), el eluyente es 15:85 etanol: KH₂PO₄ 20 mM a pH 3,5 y la longitud de onda de observación es 240 nm. El espectro de ¹H NMR del Compuesto A es sustancialmente el siguiente: δ(CDC₃); 1,47 (t, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 3,68-3,75 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,07-4,15 (q, 2H); 4,51-4,61 (dd, 1H); 5,84-5,90 (dd, 1H); 6,82-8,77 (m, 6H); 9,46 (s, 1H). El espectro ¹³C NMR del Compuesto A es sustancialmente el siguiente: δ(DMSO-d₆); 14,66; 24,92; 41,61; 48,53; 54,46; 55,91; 64,51; 111,44; 112,40; 115,10; 118,20; 120,28; 124,94; 129,22; 131,02; 136,09; 137,60; 148,62; 149,74; 167,46; 169,14; 169,48. El Compuesto A disuelto en metanol rota la luz polarizada del plano en la dirección (+).

Sin estar limitados por la teoría, se cree que el Compuesto A es S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona}, que tiene la siguiente estructura:



- 30 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

- 35 Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o de otro modo reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, aunque sin

limitarse a ello, derivados y metabolitos del Compuesto A que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos pueden típicamente prepararse usando métodos conocidos, tales como aquellos descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995). [0070] Tal como se emplean en la presente memoria y a menos que se indique algo distinto, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureído biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, ureído o fosfato, respectivamente, de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, aunque sin limitarse a ello, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilalquilaminoalquilo y ésteres de colina. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, aunque sin limitarse a ello, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, alcoxilamidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, aunque sin limitarse a ello, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, ácido heterocíclico y aminas heteroaromáticas, y poliéteraminas.

Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique algo distinto, la expresión "esteroméricamente puro/a" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto esteroméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros isómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique algo distinto, la expresión "enantioméricamente puro/a" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "efectos adversos" incluye, aunque sin limitarse a ello, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debido a, p. ej., trombocitopenia y prolongación de gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extra-piramidales, acatisia, cardiotoxicidad que incluye alteraciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en el suero. La expresión "toxicidades gastrointestinales" incluye, aunque sin limitarse a ello, úlceras y erosiones gástricas e intestinales. La expresión "toxicidades renales" incluye, aunque sin limitarse a ello, afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "reducir o evitar efectos adversos" significa la reducción de la intensidad de uno o más efectos adversos según se define en la presente memoria.

Cabe destacar que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, prevalecerá la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, negrita o líneas de rayas, se interpretará que la estructura o porción de la estructura abarca todos sus estereoisómeros.

Tal como se emplean en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "forma sólida" y términos relacionados se refieren a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "forma sólida" y términos relacionados, cuando se usan en este documento para hacer referencia al Compuesto A, se refieren a una forma física que comprende el Compuesto A que no está predominantemente en estado líquido o gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas o mezclas de éstas. En realizaciones particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida de "un solo componente" que comprende el Compuesto A consiste esencialmente en el Compuesto A. Una forma sólida de "múltiples componentes" que comprende el Compuesto A comprende una cantidad significativa de una o más especies adicionales, tales como iones y/o moléculas, dentro de la forma sólida. Por ejemplo, en realizaciones particulares, una forma sólida cristalina de múltiples componentes que comprende el Compuesto A también comprende una o más especies no covalentemente unidas en posiciones regulares de la matriz cristalina. Las formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A incluyen co-cristales, solvatos (p. ej., hidratos) y clatratos del Compuesto A. En realizaciones particulares, la expresión "forma sólida que comprende el Compuesto A" y términos y expresiones

relacionados incluyen formas sólidas de un solo componente y de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. En realizaciones particulares, "formas sólidas que comprenden el Compuesto A" y términos y expresiones relacionados incluyen formas cristalinas que comprenden el Compuesto A, formas amorfas que comprenden el Compuesto A y mezclas de éstas.

5 Tal como se emplean en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, el término "cristalino/a" y términos relacionados que se utilicen en la presente memoria, cuando se utilicen para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino según lo determinado por difracción de rayos X. Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21^a edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia. 23^a ed., 1843-1844 (1995).

10 Tal como se emplean en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, la expresión "formas cristalinas" y expresiones relacionadas hacen referencia en este documento a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes e incluyen, aunque sin limitarse a ello, polimorfismos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas en base al peso. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

15 Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique lo contrario, el término "polimorfismos" y la expresión "formas polimorfas" y términos y expresiones relacionados hacen referencia a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas y/o iones. Al igual que diferentes formas cristalinas, diferentes polimorfismos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, p. ej., temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros de vibración, como consecuencia de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la matriz cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de conservación, capacidad de compresión y densidad (importante en formulación y elaboración de productos) e índice de disolución (un factor importante en biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencial, tal como una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está comprendida por un polimorfismo que cuando está comprendida por otro polimorfismo) o cambios mecánicos (p. ej., migajas de comprimidos en el almacenamiento dado que el polimorfismo cinéticamente favorecido se convierte a un polimorfismo termodinámicamente más estable) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfismo son más susceptibles a descomposición en condiciones de mucha humedad). Como consecuencia de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden resultar en la falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (p. ej., podría ser probable que un polimorfismo forme solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas, y la forma de la partícula y la distribución de tamaño podría ser diferente entre los polimorfismos).

20 Tal como se emplean en esta memoria y a menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado" se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en el que el disolvente comprende agua. "Polimorfismos de solvatos" hace referencia a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de solvato particular. De modo similar, "polimorfismos de hidratos" hace referencia a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de hidrato particular. La expresión "solvato desolvatado", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que se puede preparar eliminando el disolvente de un solvato.

25 Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se especifique algo distinto, el término "amorfo", la expresión "forma amorfa" y términos relacionados utilizados en este documento significan que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no son sustancialmente cristalinos según lo determinado por difracción de rayos X. En particular, la expresión "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de un orden cristalino de largo rango. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/o formas cristalinas en una base en peso. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia es aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

30 Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, aunque sin limitarse a ello, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD),

5 difractometría de rayos X de un solo cristal, espectroscopia de vibraciones, p. ej., espectroscopia infrarroja (IR) y Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) de estado sólido y solución, microscopia óptica, microscopia óptica de calefacción, microscopia electrónica de barrido (SEM), cristalografía de electrones y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis de área superficial, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental y análisis Karl Fischer. Los parámetros de células unitarias característicos se pueden determinar usando una o más técnicas tales como, aunque sin limitarse a ello, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluidas difracción de un solo cristal y difracción de polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen refinamiento de perfiles, tal como refinamiento Rietveld, que se puede usar, p. ej., para analizar picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar datos de difracción de polvo incluyen indexación de células unitarias, lo que permite al experto en la técnica determinar los parámetros de células unitarias a partir de una muestra que comprende polvo cristalino.

15 Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se utilizan en conexión con un valor numérico o un intervalo de valores que se provee para caracterizar una forma sólida en particular, p. ej., una temperatura específica o un intervalo de temperatura específico, tal como p. ej., aquel que describe un evento térmico de DSC o TGA, incluidos, p. ej., eventos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masas, tal como por ejemplo un cambio de masas como una función de temperatura o humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos, p. ej., de masa o un porcentaje; o la posición de un pico tal como por ejemplo en el análisis de espectroscopia RI o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse hacia un extremo considerado razonable para el experto en la técnica incluso todavía describiendo la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto y a menos que se especifique otra cosa, indican que el valor numérico o el intervalo de valores puede variar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% o 0,25% del valor o el intervalo de valores mencionado.

25 Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, una muestra que comprende una forma cristalina particular o una forma amorfa que es "sustancialmente pura", p. ej., sustancialmente libre de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos, contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

30 [Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, una muestra o composición que está "sustancialmente libre" de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

35 Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En determinadas realizaciones, los términos hacen referencia a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto provisto en esta memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

45 Tal como se emplean en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, la recurrencia o la propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En determinadas realizaciones, los términos hacen referencia al tratamiento con o a la administración de un compuesto provisto en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos provistos en este documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad en particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en determinadas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un antecedente de síntomas recurrentes son también candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede usarse de modo intercambiable con la expresión "tratamiento profiláctico".

55 Tal como se emplean en esta memoria y a menos que se indique algo distinto, las expresiones "manejar" y "manejo" hacen referencia a prevenir o demorar el avance, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que recibe un paciente de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término "manejar" abarca tratar a un paciente que padeció una enfermedad en particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

60 Tal como se emplea en esta memoria y a menos que se especifique algo distinto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o demorar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el

trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que provee un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o el trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" abarca una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia de otro agente terapéutico.

Tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se especifique algo distinto, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis total o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición", tal como se emplea en la presente memoria, tiene como fin abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

4. Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro, que es el (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, sustancialmente libre de su (-) enantiómero, como también a nuevos métodos de uso, y a composiciones que comprenden la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro. Por ejemplo, la presente invención abarca el uso *in vitro* e *in vivo* de la Forma B del Compuesto A, y la incorporación de la Forma B del Compuesto A en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de dosis unitaria útiles en el tratamiento y la prevención de una diversidad de enfermedades y trastornos. Las enfermedades y trastornos que se mejoran con la reducción de los niveles de TNF- α o la inhibición de PDE4 se conocen en la técnica y se describen en la presente memoria. Los métodos específicos de la invención reducen o evitan los efectos adversos asociados con los compuestos utilizados como inhibidores de TNF- α . Otros métodos específicos de la invención reducen o evitan los efectos adversos asociados con el uso de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona racémica.

Los métodos específicos de la invención para tratar o prevenir enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin limitarse a ello, métodos para tratar o prevenir enfermedades que incluyen, aunque sin limitarse a ello, tumores sólidos, tumores sanguíneos y enfermedades inflamatorias.

Los productos farmacéuticos y las formas farmacéuticas de la invención, que comprenden la Forma B del Compuesto A o su polimorfismo, profármaco, clatrato, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el Compuesto A anteriormente descrito) se pueden usar en los métodos de la invención.

Sin estar limitados por la teoría, se cree que el Compuesto A, incluidas las formas sólidas que comprenden el Compuesto A, puede inhibir la producción de TNF- α . En consecuencia, una primera realización de la invención se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que comprende poner en contacto una célula que exhibe producción de TNF- α con una cantidad eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el Compuesto A tal como se describe en esta memoria). En una realización particular, la invención se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que comprende contactar una célula mamífera que exhibe producción anormal de TNF- α con una cantidad eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describe en esta memoria).

La invención se refiere también al uso de la Forma B del Compuesto A en un método para tratar, prevenir o manejar trastornos mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A descrito en esta memoria). En realizaciones particulares, las enfermedades o trastornos mejorados con la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos incluyen, aunque sin limitarse a ello: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea; cuadros artríticos tales como artritis psoriásica, artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria de los intestinos; esclerosis múltiple; lupus

- eritematoso sistémico; lupus eritematoso cutáneo; sarcoidosis pulmonar; eritema nodoso leproso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Dichos trastornos además incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer, incluido aunque sin limitarse a ello, cáncer de cabeza, tiroides, cuello, ojos, piel, boca, garganta, esófago, tórax, huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, ríñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, suprarrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos y sus combinaciones. Los tipos de cáncer específicos que pueden tratarse con este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.
- Otra realización de la invención se refiere al uso de la Forma B del Compuesto A en un método para tratar o prevenir cáncer que incluye, aunque sin limitarse a ello, tumor sólido, tumor en la sangre, leucemias y, en particular, mieloma múltiple en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan las formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se describe en esta memoria); en particular en donde el paciente es un mamífero.
- En otra realización, la invención se refiere al uso de la Forma B del Compuesto A en un método para inhibir PDE4, que comprende poner en contacto PDE4 en una célula (p. ej., una célula mamífera) con una cantidad eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan las formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A como se describe en esta memoria).
- Otra realización de la invención se refiere a la Forma B del Compuesto A en un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados con la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A estereoméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A como se describe en este documento). Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, aunque sin limitarse a ello, asma, inflamación (p. ej., inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas o agudas, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis.
- En otra realización, la invención se refiere al uso de la Forma B del compuesto en un método para controlar los niveles de cAMP en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A como se describe en la presente memoria). Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "controlar los niveles de cAMP" incluye prevenir o reducir el índice de ruptura de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (cAMP) en una célula o aumentar la cantidad de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico presente en una célula, preferiblemente una célula mamífera, más preferiblemente una célula humana. En un método particular, el índice de ruptura de cAMP se reduce en aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200 o 500 por ciento en comparación con el índice en células comparables que no se han sometido a contacto con un compuesto de la invención.
- Otra realización de la invención se refiere al uso de la Forma B del Compuesto A en un método para tratar o prevenir depresión, asma, inflamación (p. ej., dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoidea, artrosis, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas o agudas, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A o su profármaco, metabolito, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se describe en este documento); en particular, en donde el paciente es un mamífero.
- Una realización separada de la invención abarca el uso de la Forma B del Compuesto A en métodos para tratar o prevenir síndrome mielodisplásico (MDS), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su solvato, hidrato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se describe en este documento). MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. El MDS se caracteriza por una médula celular con problemas en su morfología y maduración (dismielopoyesis), citopenias de la sangre periférica y un riesgo variable de progreso a leucemia aguda, que es consecuencia de la producción ineficaz de células sanguíneas. Véanse *The Merck Manual* 953 (17ª ed. 1999) y *List et al*, 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424.
- Una realización separada de la invención abarca el uso de la Forma B del Compuesto A en métodos para tratar o prevenir enfermedad mieloproliferativa (MPD), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A

5 esteroméricamente puro o su solvato, hidrato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se describe en este documento). Enfermedad mieloproliferativa (MPD) hace referencia a un grupo de trastornos caracterizados por anomalías clonales de la célula madre hematopoyética. Véase, p. ej., *Current Medical Diagnosis & Treatment*, pág. 499 (37ª ed., Tierney *et al*, ed., Appleton & Lange, 1998).

10 La invención también abarca el uso de la Forma B del Compuesto A en un método para tratar, prevenir o manejar el dolor que incluye, aunque sin limitarse a ello, síndrome de dolor regional complejo, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o manejo, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se describe en este documento). En una realización específica, la administración se realiza antes, durante o después de una cirugía o fisioterapia dirigida a reducir o evitar un síntoma de síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

15 En métodos particulares de la invención, la Forma B del Compuesto A esteroméricamente puro o su solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable (en donde las realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A como se describe en este documento), se administra conjuntamente con por lo menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, aunque sin limitarse a ello, antineoplásicos, antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestivos.

4.1. Formas sólidas que comprenden el Compuesto A

20 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer formas sólidas que comprenden el Compuesto A, que posee la estructura química que se exhibió anteriormente. 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona racémica se prepara fácilmente usando los métodos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6.020.358. El Compuesto A, que es el (+) enantiómero de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, puede prepararse de acuerdo con cualquier método obvio para el experto en la técnica, incluidos los métodos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6.962.940.

25 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyen formas de un solo componente y de múltiples componentes, incluidas formas cristalinas y formas amorfas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, polimorfismos, solvatos, hidratos, co-cristales y clatratos, en donde cada una de dichas formas sólidas de acuerdo con la invención y analizadas en este documento comprende la Forma B del Compuesto A. Las realizaciones particulares de la presente invención proporcionan formas sólidas amorfas de un solo componente del Compuesto A. Las realizaciones particulares de la presente invención proporcionan formas sólidas cristalinas de un solo componente del Compuesto A. Las realizaciones particulares de la presente invención proporcionan formas sólidas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las formas sólidas de múltiples componentes proporcionadas en este documento incluyen formas sólidas que pueden describirse con los términos sal, co-cristal, hidrato, solvato, clatrato y/o polimorfismo, e incluyen formas sólidas que pueden describirse con uno o más de estos términos.

30 Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A se pueden preparar a través de los métodos descritos en este documento, incluidos los métodos descritos en los Ejemplos que siguen, o mediante las técnicas conocidas en el campo, que incluyen calentamiento, enfriamiento, deshidratación por aspersion, liofilización, enfriamiento rápido de la mezcla, evaporación rápida del disolvente, evaporación lenta del disolvente, recristalización del disolvente, adición de antidisolvente, recristalización de la suspensión, cristalización de la mezcla, desolvatación, recristalización en espacios limitados tales como, p. ej., nanoporos o capilares, recristalización sobre superficies o moldes tales como, p. ej., polímeros, recristalización en presencia de aditivos tales como, p. ej., moléculas de recuento de co-cristales, desolvatación, deshidratación y enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición a disolvente y/o agua, secado, incluyendo p. ej., secado a vacío, difusión de vapor, sublimación, trituración (que incluye, p. ej., crio-trituración, trituración con caída de disolvente o trituración asistida por líquido), precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por sonicación, precipitación inducida por láser y precipitación a partir de fluido supercrítico. El tamaño de partícula de las formas sólidas resultantes, que puede variar, (p. ej., entre dimensiones de nanómetro y dimensiones de milímetro), se puede controlar, p. ej., variando las condiciones de cristalización, tales como, p. ej., el índice de cristalización y/o el sistema disolvente de cristalización, o por técnicas de reducción del tamaño de partícula, p. ej., trituración, molienda, micronización o sonicación.

35 Si bien no se pretende estar influenciados por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, p. ej., estabilidad, solubilidad e índice de disolución, que son apropiadas para formas farmacéuticas y terapéuticas. Asimismo, sin desear influencias de ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (p. ej., densidad, capacidad de compresión, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, conducta térmica, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan los procesos particulares (p. ej., rendimiento, filtración, lavado, trituración, mezclado, formación de comprimidos, capacidad de flujo, disolución, formulación y liofilización) que hacen que ciertas formas sólidas sean adecuadas para la elaboración de una forma farmacéutica sólida. Dichas propiedades pueden determinarse usando técnicas químicas analíticas particulares, incluidas técnicas analíticas en

estado sólido (p. ej., difracción de rayos X, microscopia, espectroscopia y análisis térmico), como se describe en este documento y se conoce en la técnica.

5 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Determinadas realizaciones dan a conocer composiciones de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Determinadas realizaciones dan a conocer métodos para usar estas composiciones en el tratamiento, la prevención o el manejo de enfermedades y trastornos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, las enfermedades y trastornos que se mencionan en la presente invención.

Además de las formas sólidas que comprenden el Compuesto A, se dan a conocer en este documento formas sólidas que comprenden los profármacos del Compuesto A.

10 Las formas sólidas que se dan a conocer pueden también comprender proporciones no naturales de isótopos anatómicos en uno o más de los átomos en el Compuesto A. Por ejemplo, el compuesto puede radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos para el cáncer, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de unión, y agentes diagnósticos, p. ej., agentes para toma de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto A, o bien radiactivas o no, tienen como fin estar abarcadas dentro del alcance de las realizaciones provistas en este documento.

4.1.1. Forma A del Compuesto A

20 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan la forma cristalina, Forma A, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas de disolvente que comprenden acetona, etanol y sus mezclas. En determinadas realizaciones, la Forma A puede obtenerse usando un procedimiento de cristalización de enfriamiento rápido.

25 En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X de polvo. Un patrón XRPD representativo de la Forma A del Compuesto A se provee en la FIG. 1. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 8,1, 14,4, 15,2, 17,4, 18,4, 19,2, 20,5, 22,8, 23,2, 23,6, 24,5, 25,1 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 1. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos del patrón de la Forma A representativa provista en la presente invención.

35 En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Se muestra un gráfico DSC representativo de la Forma A del Compuesto A en la FIG. 2. En determinadas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 145 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un gráfico DSC que además comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 155 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma A del Compuesto A se muestra en la FIG. 3. En determinadas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un gráfico TGA que comprende pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,05%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 140 °C. En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales o bien de agua o de otro disolvente en la matriz cristalina. En determinadas realizaciones, la Forma A no está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma A es anhidra.

45 En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A se puede caracterizar por análisis de sorción de humedad. Un gráfico de isoterma de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 4. En determinadas realizaciones, cuando la humedad relativa ("HR") se aumenta de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% HR, la Forma A exhibe un cambio másico de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,4%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir hasta aproximadamente 0% HR. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la Forma A es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma A es sustancialmente no alterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma A es estable con respecto a humedad.

55 En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma A es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado tras la exposición a temperatura elevada, tras la exposición a humedad elevada, tras la exposición a uno o más disolventes y/o tras la compresión. En determinadas realizaciones, por ejemplo, la Forma A es estable después de la exposición a un entorno de aproximadamente 40 °C y un entorno de aproximadamente 75% HR durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma A es estable después de la exposición a uno o más sistemas disolventes que comprenden, p. ej., etanol, agua y/o heptano, a

aproximadamente 40 °C durante por lo menos aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma A convierte la Forma C del Compuesto A tras la exposición a un disolvente que incluye, aunque sin limitarse a ello, tolueno durante cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma A es estable tras compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto.

- 5 En determinadas realizaciones, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma A se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma A comprende partículas que tienen una morfología de tipo placa. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma A comprende partículas con un valor D_{90} de menos de aproximadamente 18 μm . (Tal como se emplea en esta memoria, el valor D_{90} representa el 90° percentil de la distribución del tamaño de partícula según lo medido por longitud; es decir 90% de las partículas tienen una longitud de este valor o menos).

10 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan la Forma A del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.1.2. Forma B del Compuesto A

- 15 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan la forma cristalina, Forma B, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden 2-propanol, acetona, acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, metilo, etilcetona, éter metil t-butílico, cloruro de metileno, n-butanol, acetato de n-butilo, tetrahidrofurano, tolueno, agua y mezclas que comprenden dos o más de éstos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma B se puede obtener por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende 1:1 etanol:agua, p. ej., mediante un procedimiento que comprende evaporación del sistema disolvente 1:1 etanol:agua a aproximadamente 25 °C, seguido de aislamiento de la Forma B. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma B puede obtenerse por cristalización de un sistema disolvente que comprende 1:1 acetona:etanol, p. ej., mediante un procedimiento que comprende suspender una forma sólida que comprende el Compuesto A en 1:1 acetona:etanol a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 2 días, seguido de aislamiento de la Forma B.

- 25 En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X de polvo. Un patrón XRPD representativo de la Forma B del Compuesto A se indica en la FIG. 5. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes localizaciones aproximadas: 10,1, 12,4, 13,5, 15,7, 16,3, 18,1, 20,7, 22,5, 24,7, 26,2, 26,9, 29,1 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 5. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma B representativo provisto en este documento.

- 35 En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIG. 6. En determinadas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 154 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIG. 7. En determinadas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, p. e.j., aproximadamente 0,25%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 140 °C. En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales ni de agua ni de otro disolvente en la matriz de cristal. En determinadas realizaciones, la Forma B es anhidra. En determinadas realizaciones, la Forma B no es solvatada.

- 45 En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico isotérmico de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 8. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR, la Forma B exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,6%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir hasta aproximadamente 0%. En determinadas realizaciones, la Forma B es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma B está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma B es estable con respecto a humedad.

- 55 En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma B es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado, tras la exposición a temperatura elevada, tras la exposición a humedad elevada, tras la exposición a uno o más disolventes y/o tras la compresión. En determinadas realizaciones, por ejemplo, la Forma B es estable tras la exposición a un entorno de aproximadamente 40 °C y a un entorno de aproximadamente 75% HR durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma B es estable tras la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., etanol, agua o heptano, a aproximadamente 40 °C durante por lo

menos aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma B se convierte a la Forma C del Compuesto A tras la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., tolueno durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma B es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto.

- 5 En determinadas realizaciones, la Forma B del Compuesto A se puede caracterizar por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma B se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma B comprende partículas que tienen una morfología de tipo copo. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma B comprende partículas con un valor D_{90} de menos de aproximadamente 12 μm .
- 10 Determinadas realizaciones del presente documento proporcionan la Forma B del Compuesto A que es sustancialmente puro. Determinadas realizaciones de este documento proporcionan la Forma B del Compuesto A que es sustancialmente libre de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluidas, p. ej., las Formas A, C, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A según lo provisto en esta memoria. Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma B como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluidas, p. ej., una mezcla que comprende una o más de los siguientes: Formas A, C, D, E, F, G y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A según se provee en la presente invención.

4.1.3. Forma C del Compuesto A

- 20 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan la Forma cristalina, la Forma C, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos sistemas disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden acetona, acetonitrilo, etanol, heptano, metanol, metiletilcetona, tetrahidrofurano, tolueno, agua y mezclas que comprenden dos o más de éstos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma C puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende tolueno, p. ej., por un procedimiento que comprende el uso de tolueno como antidisolvente, seguido de aislamiento de la Forma C.

- En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma C del Compuesto A se da a conocer en la FIG. 9. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7,5, 11,3, 15,3, 16,4, 17,8, 21,4, 22,6, 23,5, 24,8, 25,5, 26,4, 27,6 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 9. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma C representativo de la presente invención.

- 35 En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo para la Forma C del Compuesto A se indica en la FIG. 10. En determinadas realizaciones, la Forma C se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 138 °C. En determinadas realizaciones, un gráfico DSC de la Forma C característico comprende además uno o más eventos adicionales, tales como, p. ej., un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 166 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma C del Compuesto A se indica en la in FIG. 11. En determinadas realizaciones, la Forma C se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, p. ej., aproximadamente 5,9%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 140 °C. En determinadas realizaciones, el evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida del tolueno disolvente, como se indica p. ej., por análisis TG-IR. En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma C es un solvato de tolueno. En determinadas realizaciones, la matriz cristalina de la Forma C comprende aproximadamente tres equivalentes molares de tolueno por mol del Compuesto A.

- 50 En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico de isoterma de sorción de humedad representativo se indica en la FIG. 12. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR, la Forma C exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,5%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir hasta aproximadamente 0% HR. En determinadas realizaciones, la Forma C es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma C está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma C es estable con respecto a humedad.

En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma C es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado, tras la exposición a temperatura elevada, tras la exposición a humedad elevada, tras la

exposición a uno o más disolventes y/o tras la compresión. En determinadas realizaciones, por ejemplo, la Forma C es estable después de la exposición a un entorno de aproximadamente 40 °C y a un entorno de aproximadamente 75% HR durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma C es estable después de la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., etanol, agua, heptano o tolueno, a aproximadamente 40 °C durante por lo menos aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma C es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto.

En determinadas realizaciones, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma C se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma C comprende partículas que tienen una morfología de tipo placa. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma C comprende partículas con un D_{90} de menos de aproximadamente 12 μm .

Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma C del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.1.4. Forma D del Compuesto A

Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la forma cristalina, la Forma D, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden cloruro de metileno. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma D puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende cloruro de metileno, p. ej., mediante un procedimiento que comprende la evaporación de cloruro de metileno, seguido de aislamiento de la Forma D.

En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma D del Compuesto A se exhibe en la FIG. 13. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7,5, 9,6, 11,3, 13,9, 16,3, 17,7, 20,5, 23,2, 24,6, 25,2, 26,0, 28,8 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 13. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma D representativa que se provee en este documento.

En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo para la Forma D del Compuesto A se indica en la FIG. 14. En determinadas realizaciones, la Forma D se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 100 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma D del Compuesto A se indica en la FIG. 15. En determinadas realizaciones, la Forma D se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, p. ej., aproximadamente 6,5%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 110 °C. En determinadas realizaciones, el evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida del cloruro de metileno disolvente (es decir, diclorometano), como se indica, p. ej., por análisis TG-IR. En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma D es un solvato de cloruro de metileno. En determinadas realizaciones, la matriz cristalina de la Forma D comprende aproximadamente 2,5 equivalentes molares de cloruro de metileno por mol del Compuesto A.

En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico de isoterma de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 16. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% HR, la Forma D exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 3%, p. ej., aproximadamente 1,5%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir hasta aproximadamente 0% HR. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la Forma D es ligeramente higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma D está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma D es estable con respecto a humedad.

En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma D es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado, tras la compresión. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma D es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto. En determinadas realizaciones, la Forma D es estable después de la exposición a un entorno de aproximadamente 40 °C y a un entorno de aproximadamente 75% HR durante aproximadamente cuatro semanas, aunque en determinadas realizaciones, la intensidad del pico resultante del patrón XRPD de la Forma D se reduce. En determinadas realizaciones, esta reducción en la intensidad del pico XRPD resulta de la formación de material amorfo que comprende el Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma D se convierte a la Forma B del Compuesto A tras la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., heptano, etanol y/o agua a

aproximadamente 40 °C durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la Forma D se convierte a la Forma C del Compuesto A tras la exposición a un sistema disolvente que comprende tolueno a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente cuatro semanas.

5 En determinadas realizaciones, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma D se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma D comprende partículas que tienen una morfología de tipo copo. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma D comprende partículas con un valor D_{90} de menos de aproximadamente 18 μm .

10 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma D del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.1.5. Forma E del Compuesto A

15 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la forma cristalina, la Forma E, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden acetona, acetonitrilo, heptano, cloruro de metileno y mezclas que comprenden dos o más de éstos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma E puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende acetonitrilo, p. ej., mediante un procedimiento que comprende la evaporación del acetonitrilo, seguida de aislamiento de la Forma E.

20 En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma E del Compuesto A se indica en la FIG. 17. En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7,6, 9,2, 11,4, 15,5, 16,5, 17,9, 19,6, 20,5, 21,6, 22,8, 23,8, 26,6 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 17. En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma E representativo provisto en este documento.

25 En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo de la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIG. 18. En determinadas realizaciones, la Forma E se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 95 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIG. 19. En determinadas realizaciones, la Forma E se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 8%, p. ej., aproximadamente 4,0%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 110 °C. En determinadas realizaciones, el evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida del disolvente de acetonitrilo, como se indica, p. ej., por análisis TG-1R. En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma E es un solvato de acetonitrilo. En determinadas realizaciones, la matriz cristalina de la Forma E comprende aproximadamente 2,5 equivalentes molares de acetonitrilo por mol del Compuesto A.

30 En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico de isoterma de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 20. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR, la Forma E exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 10%, p. ej., aproximadamente 5,1%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir a aproximadamente 0% HR. En determinadas realizaciones, la Forma E es higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma E está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma E es estable con respecto a humedad.

35 En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma E es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado, tras la compresión. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma E es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto.

40 En determinadas realizaciones, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma E se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma E comprende partículas que tienen una morfología de tipo copo. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma E comprende partículas con un valor D_{90} de menos de aproximadamente 18 μm .

45 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma E del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.1.6. Forma F del Compuesto A

Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la forma cristalina, la Forma F, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden acetona, etanol, agua y mezclas que comprenden dos o más de éstos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma F puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende etanol y/o agua, p. ej., mediante un procedimiento que comprende poner en contacto una forma sólida que comprende el Compuesto A con un sistema disolvente que comprende etanol y/o agua, seguido de aislamiento de la Forma F.

En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma F del Compuesto A se provee en la FIG. 21. En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o dos de las siguientes posiciones aproximadas: 8,1, 8,6, 15,6, 17,3, 19,3, 21,4, 22,8, 24,6, 25,4, 25,9, 26,6, 27,7 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 21. En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma F representativo provisto en este documento.

En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo para la Forma F del Compuesto A se muestra en la FIG. 22. En determinadas realizaciones, la Forma F se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 145 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma F del Compuesto A se muestra en la FIG. 23. En determinadas realizaciones, la Forma F se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,1%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 180 °C. En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales ni de agua ni de otro disolvente en la matriz cristalina. En determinadas realizaciones, la Forma F no está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma F es anhidra.

En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico de isotermo de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 24. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR, la Forma F exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,2%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a disminuir hasta aproximadamente 0% HR. En determinadas realizaciones, la Forma F es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma F está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma F es estable con respecto a humedad.

En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma F es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado tras la compresión. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma F es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto. En determinadas realizaciones, la Forma F es estable después de la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., etanol, acetona o sus mezclas, durante aproximadamente dos días a aproximadamente 25 °C.

En determinadas realizaciones, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma F se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma F comprende partículas que tienen una morfología de tipo copo. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma F comprende partículas con un valor D_{90} de menos de aproximadamente 18 μm .

Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma F del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.1.7. Forma G del Compuesto A

Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la forma cristalina, la Forma G, del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos disolventes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sistemas disolventes que comprenden acetato de etilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma G puede obtenerse por cristalización a partir de un sistema disolvente que comprende acetato de etilo, p. ej., mediante un procedimiento que comprende poner en contacto una forma sólida que comprende el Compuesto A con un sistema disolvente que comprende acetato de etilo, seguido de aislamiento de la Forma G.

En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma G del Compuesto A se indica en la FIG. 25. En

- determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7,9, 9,5, 11,7, 15,7, 16,8, 18,1, 19,7, 21,8, 22,8, 25,1, 25,8, 26,7 grados 2 θ . En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón exhibido en la FIG. 25.
- 5 En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma G representativo provisto en la presente invención.
- En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico DSC representativo para la Forma G del Compuesto A se muestra en la FIG. 26. En determinadas realizaciones, la
- 10 Forma G se caracteriza por un gráfico DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 109 °C. Un gráfico TGA representativo para la Forma G del Compuesto A se muestra en la FIG. 27. En determinadas realizaciones, la Forma G se caracteriza por un gráfico TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 8%, p. ej., aproximadamente 3,8%, de la masa total de la muestra tras calentar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 110 °C. En determinadas realizaciones, el evento de
- 15 pérdida de masa de TGA comprende la pérdida del disolvente acetato de etilo, como se indica, p. ej., por análisis TG-IR. En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma G es un solvato de acetato de etilo. En determinadas realizaciones, la matriz cristalina de la Forma G comprende aproximadamente tres equivalentes molares de acetato de etilo por mol del Compuesto A.
- En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de
- 20 humedad. Un gráfico de isoterma de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 28. En determinadas realizaciones, cuando la HR aumenta entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR, la Forma G exhibe un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, p. ej., aproximadamente 0,4%, de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa obtenida tras la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a
- 25 disminuir hasta aproximadamente 0% HR. En determinadas realizaciones, la Forma G es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón XRPD del material de la Forma G está sustancialmente inalterado después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma G es estable con respecto a humedad.
- En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En
- 30 determinadas realizaciones, el material de la Forma G es estable, p. ej., su patrón XRPD permanece sustancialmente inalterado tras la compresión. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la Forma F es estable después de la compresión a aproximadamente 2000 psi de presión durante aproximadamente un minuto. En determinadas realizaciones, la Forma G se convierte a la Forma B tras la exposición a un sistema disolvente que comprende, p. ej., etanol, acetona o mezclas de éstos, durante aproximadamente dos días a aproximadamente 25 °C.
- 35 En determinadas realizaciones, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, la Forma G se caracteriza como un polvo blanco. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma G comprende partículas que tienen una morfología de tipo copo. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma G comprende partículas con un valor D₉₀ de menos de aproximadamente 18 μ m.
- 40 Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer la Forma G del Compuesto A que es sustancialmente puro.

4.2. Métodos de tratamiento

- La invención abarca el uso de la Forma B del Compuesto A en métodos para tratar, prevenir y manejar
- 45 enfermedades o trastornos mejorados por la reducción de niveles de TNF- α en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o manejo, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la Forma B o una mezcla que comprende la Forma B y una o más formas sólidas del Compuesto A seleccionadas entre la Forma A del Compuesto A, la Forma C del Compuesto A, la Forma D del Compuesto A, la Forma E del Compuesto A, la Forma F del Compuesto A, la Forma G del Compuesto A y una forma amorfa del Compuesto A, tal como se indica en este documento.
- 50 Los trastornos mejorados con la inhibición de TNF- α incluyen, aunque sin limitarse a ello, cardiopatías tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque septicémico mediado por endotoxinas, miocarditis vírica aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio; tumores sólidos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma,
- 55 mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor

de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor de testículo, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; y tumores sanguíneos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, leucemia linfoblástica aguda "ALL", leucemia linfoblástica de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda "AML", leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "CML", leucemia linfocítica crónica "CLL", tricoleucemia, mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica.

Los usos específicos de la invención comprenden también la administración de un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico que no sea el Compuesto A). Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, aunque sin limitarse a ello, antineoplásicos tales como, aunque sin limitación: agentes alquilantes, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, vinca alcaloides, epipodofilotoxinas, antibióticos, inhibidores de topoisomerasa y vacunas contra el cáncer.

Los agentes terapéuticos adicionales específicos incluyen, aunque sin limitarse a ello: civicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfá; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicin; carzelesin; cedefmgol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucin; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxiaurea; hidrocloreto de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida interleucina II recombinante, o IL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1 ; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1 b; iproplatino; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogillina; mitomalcin; mitomicina; mitosper; mitotana; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puromicina; hidrocloreto de puromicina; pirazofurin; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrin; estreptozocin; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; hidrocloreto de tubulozol; mostaza de uracil; uredepa; vaporeótido; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatin; hidrocloreto de zorrubicina. Otros antineoplásicos incluyen, aunque sin limitarse a ello: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de angiogénesis; D antagonistas; G antagonistas; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; carcinoma de próstata antiandrogénico; antiestrógenos; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolin; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesin; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesin; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicin; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnin B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamil; diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorspermina;

dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emiteftir; epirrubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericin; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; lamellarin-N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; leucocito alfa interferón; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelin; levamisol; liarozol; análogo de poliaminas lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lomtrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutetio texafirin; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; mannostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de incompatibilidad; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de micobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor de tumores múltiples; antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto micobacteriano de la pared celular; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelin; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrullyn; 06-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidronico; panaxitriol; panomifeno; parabactin; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomocina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromocina; prednisona; bis-acridona de propilo; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalga; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenario; sizofiran; sobuzoxana; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedin; sonermin; çacodp esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de división de células madre; estipiámidas; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifen metyoduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de transición; tretinoin; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno genitourinario; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolin B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Las realizaciones de la presente invención abarcan también un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, aunque sin limitarse a ello, asma, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aguda, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica o aguda, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, colitis, colitis ulcerosa y artritis, o inflamación debida a reperusión. En una realización preferida, la enfermedad o el trastorno a tratar o prevenir es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los usos específicos de la invención pueden comprender la administración de un agente terapéutico adicional tal como, aunque sin limitarse a ello, antiinflamatorios, antihistaminas y descongestivos. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, aunque sin limitarse a ello: antihistaminas que incluyen, aunque sin limitarse a

ello, etanolaminas, etilendiaminas, piperazinas y fenotiazinas; antiinflamatorios; AINE que incluyen aunque sin limitarse a ello, aspirina, salicilatos, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, fenamatos, tolmetin, cetorolac, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, derivados de pirazolón, y esteroides que incluyen, aunque sin limitarse a ello, esteroides corticales y esteroides adrenocorticales.

Los usos específicos de la invención evitan o reducen las interacciones de un fármaco con otro, así como también otros efectos adversos asociados con los agentes utilizados en el tratamiento de dichos trastornos, incluidas feniletilsulfonas sustituidas racémicas. Sin estar limitados por ninguna teoría, ciertas formas sólidas que comprenden el Compuesto A pueden además proporcionar una mejor eficacia terapéutica o índice terapéutico general, sobre la 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona racémica, incluidas sus formas sólidas.

Como se indicó anteriormente, determinadas formas sólidas que comprenden el uso de la Forma B del Compuesto A se pueden usar en el tratamiento o la prevención de una amplia gama de enfermedades y afecciones. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un ingrediente activo particular de la invención en el manejo agudo o crónico de una enfermedad o afección puede variar con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y con la ruta en que se administre el ingrediente activo. La dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. El experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los regímenes de dosificación adecuados con debida consideración de dichos factores. En general, el intervalo de dosis diaria recomendado para las afecciones descritas en este documento oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1.000 mg por día, administrados como una dosis diaria única, preferiblemente como dosis divididas durante el día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en forma equivalente. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede oscilar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg diarios, más específicamente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg diarios. Específicamente, la dosis diaria puede administrarse en formas farmacéuticas de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg. En el manejo del paciente, la terapia debe iniciarse en una dosis inferior, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse en la medida que sea necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg diarios, o bien como una sola dosis o como dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Alternativamente, la dosis diaria oscilará entre 0,01 mg/kg y 100 mg/kg.

En algunos casos, puede que sea necesario utilizar dosis del ingrediente activo que estén fuera de los intervalos descritos en este documento, como será obvio para el experto en la técnica. A su vez, se ha de observar que el médico sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Las frases "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad profilácticamente eficaz" y "cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz", tal como se emplean en este documento, abarcan las cantidades de dosificación y los esquemas de frecuencia de dosis anteriormente descritos.

Se pueden aplicar cantidades terapéuticamente eficaces distintas para distintas enfermedades y afecciones, como sabrá el experto en la técnica. De manera similar, cantidades suficientes para tratar o prevenir dichos trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona racémica, también se abarcan en las cantidades de dosificación y en los esquemas de frecuencia de dosis anteriormente descritos.

4.3. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias que comprenden la Forma B del Compuesto A y opcionalmente una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A se dan a conocer en este documento. También se da a conocer en la presente invención la Forma B del Compuesto A para preparar composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias que opcionalmente también comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas individuales que comprenden una forma sólida provista en esta invención o que se preparan usando la forma sólida provista en esta invención pueden ser adecuadas para administración oral, mucosa (incluida rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal o tópica.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas provistas en la presente invención comprenden la Forma B del Compuesto A, opcionalmente junto con una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden la Forma B del Compuesto A o una mezcla que comprende la forma B y una o más formas sólidas seleccionadas entre las Formas A, B, C, D, E, F, G y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A tal como se indica en este documento, en donde la forma sólida que comprende el Compuesto A es sustancialmente pura. Determinadas realizaciones de la presente invención dan a conocer composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden la Forma B del Compuesto A que está sustancialmente libre de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluidas,

por ejemplo, las Formas A C, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A tal como se describe en la presente invención. Determinadas realizaciones de la presente invención proveen composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden una mezcla de formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A, incluyendo, p. ej., una mezcla que comprende el uso de la Forma B del Compuesto A y uno o más de los siguientes: las Formas A, C, D, E, F y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A tal como se describe en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas provistas en este documento también comprenden uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica particular abarcada por esta realización comprende una o más formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A y por lo menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, aunque sin limitarse a ello: antineoplásicos y terapias antiinflamación que incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellas provistas en este documento.

Las formas farmacéuticas unitarias de la invención son adecuadas para administración oral, mucosa (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección bolo, intramuscular o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, aunque sin limitarse a ello, comprimidos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; pastillas; tabletas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; yesos; disoluciones; parches; aerosoles (p. ej., pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluidas suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas de la invención típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica utilizada en el tratamiento agudo de inflamación o un trastorno relacionado puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma farmacéutica utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De modo similar, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma farmacéutica oral utilizada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras formas en las que las formas farmacéuticas específicas abarcadas por la invención variarán serán fácilmente obvias para el experto en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Science, 18° ed. Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. El experto en la técnica de farmacia conoce los excipientes adecuados, y los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se enumeran en la presente invención.

Si un excipiente particular es adecuado para incorporación a una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una diversidad de factores conocidos en la técnica que incluyen, aunque sin limitarse a ello, la forma en que se administrará la forma farmacéutica a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas farmacéuticas parenterales. La adecuación de un excipiente particular puede también depender de los ingredientes activos específicos en la forma farmacéutica.

Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes conocidos en la técnica y que se mencionan, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas libres de lactosa preferidas comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

La presente invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden los ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) está ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como medio de simular una conservación a largo plazo con el fin de determinar características tales como semivida o la estabilidad de formulaciones con el paso del tiempo. Véase, p. ej. Jens T. Carstensen, *Drue Stability: Principles & Practice*. 2a. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede tener gran importancia, ya que normalmente hay humedad durante la elaboración, el manipuleo, embalaje, conservación, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y bajas condiciones de humedad. Las composiciones y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras, si se espera contacto sustancial con humedad durante la elaboración, embalaje y/o conservación.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y conservarse de modo tal que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se embalan preferiblemente usando materiales conocidos por prevenir la exposición a agua, de modo tal que puedan incluirse en kits de listas de medicamentos adecuados. Los ejemplos de embalajes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, aluminios herméticamente sellados, plásticos, envases de dosis unitarias (p. ej., viales), blísteres y envases de tiras.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen el índice en que un ingrediente activo se descompondrá. Dichos compuestos, que se denominan en este documento "estabilizadores", incluyen, aunque sin limitarse a ello, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, aunque sin limitarse a ello, la ruta mediante la cual se administra a pacientes. No obstante, las formas farmacéuticas típicas provistas en este documento yacen dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, administrados como una dosis una vez al día por la mañana pero preferiblemente como dosis divididas durante el día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en forma equivalente. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse en una dosis inferior, tal vez aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg por día o bien como una sola dosis o como dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

4.3.1. Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas, tales como, aunque sin limitarse a ello, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes saborizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos de farmacia conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el ingrediente(s) activo en un mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de formulación farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas líquidas o en aerosol orales incluyen, aunque sin limitarse a ello, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes y colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas orales sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, aunque sin limitarse a ello, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes.

Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, aunque sin limitarse a ello, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (p. ej., núm. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y sus mezclas.

Los ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas descritas en este documento incluyen, aunque sin limitarse a ello, talco, carbonato cálcico (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolina, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas de la invención están típicamente presentes entre aproximadamente 50 y aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición

farmacéutica o forma farmacéutica. Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, aunque sin limitarse a ello, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (comercializados por FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581™. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM™. Se utilizan desintegrantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, deberá usarse una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni mucho ni poco como para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar las formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante utilizado varía en base al tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos con experiencia en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, específicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, agar-agar, ácido algínico y carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, etiloleato, etil-laureato, agar y sus mezclas. Otros lubricantes incluyen, por ejemplo, un gel de sílice syloid (AEROSIL 200™, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL™ (un producto de dióxido de silicón pirogénico comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y sus mezclas. Si se usan, los lubricantes típicamente se emplean en una cantidad inferior a aproximadamente uno por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

4.3.2. Formas farmacéuticas de liberación demorada

Las formas sólidas que comprenden la Forma B del Compuesto A tal como se indica en este documento pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración conocidos por el experto en la materia. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos núm: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas pueden usarse para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropil metilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por el experto en la técnica, incluidas aquellas descritas aquí, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. La invención abarca por lo tanto formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral, tales como, aunque sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen una meta común de mejorar la farmacoterapia en comparación con aquella lograda por sus contrapartidas que no tienen un control. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia del fármaco empleado para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia reducida de la dosis y mayor cumplimiento por parte del paciente. A su vez, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del fármaco, y pueden por lo tanto afectar la aparición de efectos colaterales (p. ej. adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y libera gradual y continuamente las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones que incluyen, aunque sin limitarse a ello, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.3.3. Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales pueden administrarse a los pacientes mediante distintas rutas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, subcutánea, intravenosa (incluida inyección bolo), intramuscular e intraarterial. Dado que su administración típicamente desvía las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, aunque sin limitarse a ello, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden emplear para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención se conocen en la técnica. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a ello, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a ello, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a ello, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, etiloleato, isopropilmiristato y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en este documento pueden también incorporarse a las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

4.3.4. Formas farmacéuticas transdérmica, tópica y mucosa

Las formas farmacéuticas transdérmica, tópica y mucosa de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el experto en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences. 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. 4^a ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales. Asimismo, las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches del "tipo reservorio" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse por un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosas abarcados por la presente invención se conocen en la industria farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición o forma farmacéutica determinada. Con esto en mente, los excipientes típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, aceite mineral y sus mezclas para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y que son farmacéuticamente aceptables.

Si se desea, pueden también añadirse humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales se conocen en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences. 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto con o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar mejoradores de penetración para ayudar en la administración de los ingredientes activos al tejido. Los mejoradores de penetración adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80TM (polysorbate 80) y Span 60TM (sorbitan monostearato).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, puede también ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De modo similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos pueden también añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o liofilicidad de uno o más ingredientes activos como para mejorar la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente mejorador de penetración o mejorador de administración. Se pueden usar distintas formas sólidas que comprenden los ingredientes activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

4.3.5. Kits

La presente invención abarca kits que, cuando son usados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma farmacéutica unitaria del compuesto A, o su forma sólida o profármaco farmacéuticamente aceptable, y una forma farmacéutica unitaria de un segundo ingrediente activo. Los ejemplos de segundos ingredientes activos incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellos mencionados en este documento.

- 5 Los kits de la invención pueden además comprender dispositivos que se usan para administrar el ingrediente(s) activo. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, aunque sin limitarse a ello, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits de la invención pueden también comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se provee en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que puede disolverse el ingrediente activo para formar una disolución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a ello, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a ello, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a ello, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, etil oleato, isopropil miristato y bencil benzoato.

5. Ejemplos

- 20 La presente solicitud se refiere explícitamente a la totalidad de la patente de Estados Unidos núm. 6.962.940 (emitida el 8 de noviembre de 2005), incluidos los Ejemplos que se proporcionan en dicho documento.

5.1. Ejemplo 1: síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindol-13-diona

Una disolución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol) en ácido acético (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. El disolvente se eliminó a vacío para producir un aceite. La cromatografía del aceite resultante proporcionó el producto en forma de un sólido amarillo (1,0 g, 59% de rendimiento): mp, 144 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (t,

J=7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H,

CH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,87 (dd, J=4,3, 10,5 Hz, 1H, NCH),

6,82-6,86 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J= 8 Hz,

30 1H, Ar), 8,74 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar), 9,49 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01, 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40; Anal Calculado para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57,38; H, 5,25; N, 6,08. Encontrado: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

5.2. Ejemplo 2: síntesis de (+)2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona

Preparación de ácido 3-aminofáltico

35 Se cargaron Pd/C al 10% (2,5 g), ácido 3-nitroftáltico (75,0 g, 355 mmol) y etanol (1,5 l) a un hidrogenador Parr de 2,5 l bajo atmósfera de nitrógeno.

Se cargó hidrógeno al recipiente de reacción por hasta 55 psi. La mezcla se agitó durante 13 horas, manteniendo la presión de hidrógeno entre 50 y 55 psi. Se liberó el hidrógeno y la mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La suspensión se filtró a través de un lecho celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El sólido resultante se resuspendió en éter y se aisló por filtración a vacío. El sólido se secó a vacío hasta un peso constante, proporcionando 54 g (84% de rendimiento) de ácido 3-aminofáltico en forma de un producto amarillo. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8-10 (br, s, 2H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09.

Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico

45 Se equipó un matraz de 1 litro de fondo redondo de 3 cuellos con un agitador mecánico, termómetro y condensador, y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmol) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta aproximadamente 25 °C y además hasta 0-5 °C durante otra hora. El sólido cristalino se recogió por filtración a vacío y se lavó con éter. El producto sólido se secó a vacío a temperatura ambiente hasta un peso constante, proporcionando 75 g (61% de rendimiento) de anhídrido 3-acetamidofáltico en forma de un producto blanco. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Resolución de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina

Un matraz de 3 l redondo de 3 cuellos se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador, y se cargó con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina (137,0 g, 500 mmol), N-acetil-L-leucina (52 g, 300 mmol) y metanol (1,0 l). La suspensión agitada se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla agitada se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se siguió agitando durante otras 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (250 l). El sólido se secó al aire y luego se secó a vacío a temperatura ambiente hasta un peso constante, produciendo 109,5 g (98% de rendimiento) del producto bruto (85,8% ee). El sólido bruto (55,0 g) y el metanol (440 ml) se llevaron a reflujo durante 1 hora, se enfriaron hasta temperatura ambiente y se agitaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (200 ml). El sólido se secó al aire y luego se secó a vacío a 30°C hasta un peso constante, proporcionando 49,6 g (90% de recuperación) de sal de (5)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina-N-acetil-L-leucina (98,4% ee). HPLC quiral (1/99 EtOH/20 mM KH₂PO₄ @ pH 7,0, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technologies, 150 mm x 4,6 mm, 0,5 ml/min., @ 240 nm): 18,4 min (isómero S, 99,2%), 25,5 min (isómero R, 0,8%).

Preparación del Compuesto A

Se equipó un matraz de 500 ml de fondo redondo y 3 cuellos con un agitador mecánico, termómetro y condensador. El recipiente de reacción se cargó con sal de (5)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina-N-acetil-L-leucina (25 g, 56 mmol, 98% ee), anhídrido 3-acetamidofáltico (12,1 g, 58,8 mmol) y ácido acético glacial (250 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y luego se enfrió hasta <50° C. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO₃ saturado, acuoso (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2), y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo recristalizó a partir de disolvente binario que contenía etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se aisló por filtración a vacío y se lavó con etanol (100 ml x 2). El producto se secó a vacío a 60 °C hasta un peso constante, proporcionando 19,4 g (75% de rendimiento) de S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl-4-acetamidoisindolina-1,3-diona]} con 98% ee. HPLC quiral (15/85 EtOH/KH₂PO₄ 20 mM @ pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 ml/min., @ 240 nm): 25,4 min (isómero S, 98,7%), 29,5 min (isómero R, 1,2%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82- 8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 14,66, 24,92,41,61, 48,53, 54,46, 55,91,64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

Se exhibe un esquema de reacción que ilustra una preparación del (+) enantiómero del Compuesto A como la FIG. 29.

5.3. Ejemplo 3: inhibición de TNF-α

Ensayo de TNF-α inducido por LPS de sangre completa humana

La capacidad de los compuestos de inhibir la producción de TNF-α inducido por LPS de sangre completa humana se midió esencialmente como se describe a continuación para el ensayo de TNF-α inducido por LPS en PBMC humanas, excepto que se usó sangre recién extraída en lugar de PBMC. (Muller *et al.*, 1999, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 9:1625-1630.) IC₅₀ de TNF-α inducido por LPS de sangre completa humana = 294 nM para el Compuesto A.

Inhibición de TNF-α de suero inducido por LPS de ratón

Los compuestos se ensayaron en este modelo animal de acuerdo con métodos previamente descritos (Corral *et al.*, 1996, *Mol. Med.*, 2:506-515). Inhibición de TNF-α en suero inducido por LPS de ratón (ED₅₀, mg/kg, p.o.) = 0,05 para el Compuesto A.

Producción de TNF-α inducido por LPS

El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina producida por bacterias gramnegativas tales como *E. coli* que induce la producción de muchas citocinas proinflamatorias, que incluyen TNF-α. En células mononucleares de sangre periférica (PBMC), el TNF-α producido en respuesta a LPS derivado de monocitos comprende aproximadamente 5-20% de PBMC total. Se ensayó la capacidad de los compuestos de inhibir la producción de TNF-α inducido de PBMC humanas previamente descritas (Muller *et al.*, 1996, *J. Med. Chem.*, 39:3238). Las PBMC de donantes humanos se obtuvieron por centrifugación de densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EE. UU.). Las células se cultivaron en RPMI (Life Technologies, Grand Island, NY, EE. UU.) enriquecido con 10% suero humano AB± (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EE. UU.), L-glutamina 2 mM, 100 U/ml penicilina y 100 µg/ml estreptomycin (Life Technologies).

Se dispusieron PBMC (2 x 10⁵ células) en placas de cultivo de tejido Costar de 96 pocillos con fondo plano (Coming, NY, EE. UU) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) a 100 ng/ml en ausencia o presencia de compuestos.

Los compuestos (Celgene Corp., Warren, NJ, EE. UU.) se disolvieron en DMSO (Sigma) y se realizaron más diluciones en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración de DMSO final en todas las muestras fue 0,25%. Los compuestos se añadieron a las células una hora antes de la estimulación con LPS. Las células se incubaron durante 18-20 horas a 37° C en 5% CO₂ y los sobrenadantes se recogieron luego, se diluyeron con medio de cultivo y se ensayaron los niveles de TNF-α por ELISA (Endogen, Boston, MA, EE. UU). IC₅₀ de TNF-α inducido por LPS = 77 nM para el Compuesto A.

Producción de TNF-α inducida por IL-1β

Durante el curso de enfermedades inflamatorias, la producción de TNF-α a menudo es estimulada por la citocina 1L-1β, en lugar de LPS derivado de bacterias. Se ensayó la capacidad de los compuestos de inhibir la producción de TNF-α inducido por 1L-1β de PBMC humanas como se describió anteriormente para la producción de TNF-α inducido por LPS, excepto que las PBMC se aislaron de unidades de leucocitos fuente (Sera-Tec Biologicals, North Brunswick, NJ, EE. UU.) por centrifugación en Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ, EE. UU), se dispusieron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a 3 x 10⁵ células/pocillo en medio RPMI-1640 (BioWhittaker, Walkersville, Maryland, EE. UU.) que contenía 10% suero bovino fetal inactivado por calor (Hyclone), L-glutamina 2 mM, 100 U/ml penicilina y 100 mg/ml estreptomycin (medio completo), se pretrataron con los compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μM por duplicado a una concentración de DMSO final de 0,1% a 37 °C en una incubadora humidificada 5% CO₂ durante una hora, luego se estimularon con 50 ng/ml de 1L-1β recombinante humana (Endogen) durante 18 horas. IC₅₀ de TNF-α inducido por 1L-1β = 83 nM para el Compuesto A.

5.4. Ejemplo 4: Selectividad de PDE

Ensayos de enzimas PDE1, 2, 3, 5 y 6

La especificidad de los compuestos para PDE4 se evaluó ensayando en una sola concentración (10 μM) contra PDE1 bovina, PDE2, PDE3 y PDE5 humana de plaquetas humanas (Hidaka y Asano, 1976, *Biochem. Biophys. Acta*, 429:485, y Nicholsen *et al.*, 1991, *Trends Pharmac. Sci.*, 12:19), y PDE6 de segmentos exteriores de bastón retiniano bovino (Baehr *et al.*, 1979, *J. Biol. Chem.*, 254:11669, y Gillespie *et al.* 1989, *25 Mol. Pharm.*, 36:773). Los resultados se enumeran en la Tabla 1.

Ensayo de enzima PDE7

PDE7 es PDE selectiva de cAMP que se expresa principalmente en células T y en músculo esquelético. Las citocinas derivadas de células T tales como IL-2 e IFN-γ son potencialmente regulables mediante la inhibición de PDE7. Se purificó PDE7 a partir de células T humanas Hut78 por cromatografía de intercambio aniónico como se describió previamente (Bloom y Beavo, 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:14188-14192). Los compuestos se ensayaron contra la preparación de PDE7 en presencia de cAMP 10 nM como se describe para PDE4 en la Tabla 1.

Ejemplo 5: Inhibición de PDE4

Ensayo de enzima PDE4 (derivada de células U937)

Se purificó la enzima PDE4 a partir de células monocíticas humanas U937 por cromatografía de filtración en gel como se describió previamente (Muller *et al.*, 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). Las reacciones de fosfodiesterasa se llevaron a cabo en Tris 50 mM HCl pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, cAMO 1 μM, 10 nM [³H]-cAMP durante 30 min a 30°C, se terminaron con ebullición, se trataron con 1 mg/ml de veneno de víbora y se separaron usando resina de intercambio iónico AG-1XS (BioRad) como se describió (Muller *et al.*, 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). Las reacciones consumieron menos de 15% del sustrato disponible. Los resultados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Especificidad de PDE

	Compuesto racémico	Compuesto A	Compuesto B*
Inhibición de PDE			
IC ₅₀ de PDE4 (de células U937) (nM)	81.8	73.5	611
PDE 1 (% inhibición a 10 μM)	9%	23%	27%
PDE2 (% inhibición a 10 μM)	19%	6%	10%
PDE3 (% inhibición a 10 nM)	21%	20%	31%
PDE5 (% inhibición a 10 μM)	3%	3%	-9%
PDE6 (% inhibición a 10 μM)	ND	-6%	10%

	Compuesto racémico	Compuesto A	Compuesto B*
PDE7 IC ₅₀ (nM)	22110	20500	ND
Relaciones de especificidad de PDE a partir de los datos exhibidos más arriba (*veces)			
PDE4/PDE1	>2700	>500	>50
PDE4/PDE2	>800	>10000	>260
PDE4/PDE3	>670	>1200	>45
PDE4/PDE5	>12000	>30000	>39000
PDE4/PDE6	ND	>40000	>250
IC ₅₀ de PDE7/IC ₅₀ de PDE4	270	279	ND

*El Compuesto B es el (-) enantiómero del Compuesto A.

Ejemplo 6: Ensayo de células T humanas

Producción de IL-2 e IFN- γ inducida por SEB

5 La enterotoxina estafilocócica B (SEB) es un superantígeno derivado de bacterias grampositivas *Staphylococcus aureus*. SEB proporciona un estímulo fisiológico conveniente para las células T que expresan cadenas V β del receptor de células T particular. Las PBMC humanas (que consistían en aproximadamente 50% células T) se aislaron de unidades de leucocitos fuente como se describió anteriormente y se dispusieron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a 3 x 10⁵ células/pocillo en medio completo, se pretrataron con los compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μ m por duplicado a una concentración de DMSO final de 0,1% a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO₂ durante 1 hora, luego se estimuló con 100 ng/ml SEB (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EE. UU) durante 18 horas. Los niveles de IL-2 e IFN- γ se midieron por ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU). IC₅₀ de IL-2 = 291 nM para el Compuesto A. IC₅₀ de IFN- γ = 46 nM para el Compuesto A.

5.7. Ejemplo 7; ensayo de elevación de cAMP

15 Elevación de cAMP inducida por PGE₂

La prostaglandina E₂ (PGE₂) se une a los receptores de prostanoideos en monocitos, células T y otros leucocitos, y en consecuencia eleva los niveles de cAMP intracelular, produciendo la inhibición de las respuestas celulares. La combinación de PGE₂ y un inhibidor de PDE4 eleva sinérgicamente los niveles de cAMP en estos tipos de células, y la elevación de cAMP en PBMC causada por inhibidores de PDE4 en presencia de PGE₂ es proporcional a la actividad inhibidora de ese inhibidor de PDE4. Se midió cAMP intracelular en PBMC humanas de la siguiente manera. Las PBMC se aislaron como se describió anteriormente y se dispusieron en placas de 96 pocillos a 1 x 10⁶ células por pocillo en RPMI-1640. Las células se pre-trataron con los compuestos 100, 10, 1, 0,1, 0,01 y 0 μ M en una concentración final de 2% DMSO por duplicado a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO₂ durante una hora. Las células luego se estimularon con PGE₂ (10 μ M) (Sigma) durante 1 h. Las células se lisaron con HCl, concentración final 0,1 N para inhibir la actividad de la fosfodiesterasa y las placas se congelaron a -20°C.

El cAMP producido se midió usando cAMP (bajo pH) kit de inmunoensayo (R&D Systems). PBMC cAMP EC₅₀ para el racemato es 3,09 (μ M). PBMC cAMP EC₅₀ para el Compuesto A es 1,58 μ M.

La elevación de cAMP en neutrófilos humanos se midió de la siguiente manera:

30 Se eliminaron las PBMC de los leucocitos fuente (Sera-Tec Biologicals) por centrifugación en Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia). El sedimento resultante de eritrocitos/células polimorfonucleares (PMN) se resuspendió en disolución salina balanceada de Hank (BioWhittaker) y se mezcló con una cantidad equivalente de 3% Dextran T-500 (Amersham Pharmacia) en disolución salina al 0,9%. Se dejaron sedimentar los eritrocitos durante 20 minutos, y las PMN se eliminaron y centrifugaron a 120 rpm durante 8 minutos a 4 °C. Los eritrocitos remanentes se lisaron en disolución salina al 0,2% fría durante 30 segundos, y las células se restauraron para isotonicidad por adición de un volumen equivalente de disolución salina al 1,6%. Las PMN se centrifugaron a 1200 rpm durante 8 minutos a 4 °C, luego se resuspendieron en RPM I-1640 y se ensayó la elevación de cAMP como se describió previamente para PBMC. Se halló que las PMN eran aproximadamente 74% CD 18/CD 11*, 71% CD16*CD9* neutrófilos por citometría de flujo en un instrumento FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, EE. UU.). Los resultados se exponen en la Tabla 2.

40 Producción de LTB₄ inducida por fMLF

N-formil-metionina-leucina-fenilalanina (fMLF) es un péptido derivado de bacterias que activa los neutrófilos para rápidamente desgranularse, migrar y adherirse a las células endoteliales, y liberar el leucotrieno LTB₄, un producto

del metabolismo de ácido araquidónico y en sí mismo un quimioatrayente de neutrófilos. Se ensayó la capacidad de los compuestos de bloquear la producción de neutrófilos LTB₄ inducida por fMLF como se describió previamente (Hatzelmann y Schudt, 2001, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 297:267-279), con las siguientes modificaciones. Se aislaron los neutrófilos como se describió previamente y se resuspendieron en disolución salina tamponada con fosfato sin calcio o magnesio (Bio Whittaker) que contenía HEPES 10 mM, pH 7,2 y se dispusieron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a una concentración de $1,7 \times 10^6$ células/pocillo. Las células se trataron con 50 μ M timerosal (Sigma)/1 mM CaCl₂/ MgCl₂ mM durante 15 minutos a 37°C 5% CO₂, luego se trataron con los compuestos a 1000, 200, 40, 8, 15 1,6, 0,32, 0,064 y 0 nM en una concentración de DMSO final de 0,01% por duplicado durante 10 minutos. Los neutrófilos se estimularon con 1 μ M fMLF durante 30 minutos, luego se lisaron por adición de metanol (20% concentración final) y se congelaron en un baño de hielo seco/isopropanol durante 10 minutos. Los lisados se conservaron a -70°C hasta que se midió el contenido de LTB₄ por ELISA competitivo de LTB₄ (R&D Systems). Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Producción de IL-8 inducida por zymosan

Zymosan A, o la levadura exterminada por calor *Saccharomyces cerevisiae*, se une a la molécula de adhesión Mac-1 en la superficie de neutrófilos y desencadena la fagocitosis, la activación celular y la producción de IL-8. La producción de IL-8 inducida por zymosan se midió como se describió previamente (Au *et al.*, 1998, *Brit. J. Pharm.*, 123:1260-1266) con las siguientes modificaciones. Los neutrófilos humanos se purificaron como se describió anteriormente, se dispusieron en placas de cultivo de 96 pocillos a 3×10^5 células/pocillos en medio completo, se trataron con los compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μ M por duplicado en una concentración de DMSO final de 0,1% durante 1 hora a 37°C, 5% CO₂. Los neutrófilos luego se estimularon con Zymosan A en ebullición no osonizado (Sigma) a $2,5 \times 10^5$ partículas/pocillo durante 18 horas. Se recogieron los sobrenadantes y se ensayaron para IL-8 por ELISA (R&D Systems).

Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Expresión de CD18/CD11b inducida por fMLF

La expresión de CD 18/CD11b (Mac-1) en neutrófilos se midió como se describió previamente (Derian *et al.*, 1995, *J. Immunol.*, 154:308-317) con las siguientes modificaciones. Los neutrófilos se aislaron como se describió precedentemente, luego se resuspendieron en medio completo a 1×10^6 células/ml, se pretrataron con los compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01 y 0 μ M por duplicado a una concentración de DMSO final de 0,1% durante 10 minutos a 37°C, 5% CO₂. Las células luego se estimularon con fMLF 30 nM durante 30 minutos y luego se enfriaron hasta 4°C. Las células se trataron con IgG de conejo (Jackson ImmunoResearch Labs, West Grove, PA, EE. UU.) (10 μ g/ 1×10^6 células) para bloquear los receptores de Fc, se tiñeron con CD18-FITC y CD11b-PE (Becton Dickinson) y se analizaron por citometría de flujo en un instrumento FACSCalibur. La expresión de CD18/CD11b (fluorescencia media) en ausencia de estimulación se restó de todas las muestras para obtener las curvas de inhibición y calcular los valores IC₅₀. Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Adhesión a HUVEC inducida por fMLF

Se usaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) como sustrato para la adhesión de neutrófilos tal como se describió previamente (Derian *et al.*, 1995, *J. Immunol.*, 154:308-317) con las siguientes modificaciones. Las células HUVEC se obtuvieron de Anthrogenesis (Cedar Knolls, NJ, EE. UU.), y los neutrófilos no se trataron con citocalasina B. Las células se trataron con los compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001 y 0 μ M en una concentración de DMSO final de 0,1% por duplicado durante 10 minutos, se estimularon con 500 nM de fMLF durante 30 minutos y se lavaron dos veces con PBS antes de medir la fluorescencia en una lectora de placas FLX800 (Bio-Tek instruments, Winooski, VT, EE. UU.). Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del ensayo

Ensayos de neutrófilos humanos (todos los valores en nM)	Compuesto racémico	Compuesto A
EC ₅₀ de cAMP inducida por PGE ₂	12589	4570
IC ₅₀ de LTB ₄ inducida por fMLF	20,1	2,48
IC ₅₀ de IL-8 inducida por Zymosan	ND	94
IC ₅₀ de expresión de CD18 inducida por fMLF	ND	390
IC ₅₀ de expresión de CD11b inducida por fMLF	ND	74
IC ₅₀ de adhesión a HUVEC inducida por fMLF	ND	150

Ejemplo 8: solubilidad acuosa

Se midieron las solubilidades en equilibrio en tampón acuoso a pH 7,4. El tampón de pH 7,4 se preparó ajustando el pH de una disolución de NaH_2PO_4 0,07 M hasta 7,4 con NaOH 10 N. La fuerza iónica de la disolución fue 0,15. Por lo menos 1 mg de polvo se combinó con 1 ml de tampón para preparar >1 mg/ml de mezcla. Estas muestras se agitaron durante >2 horas y se dejaron reposar durante la noche a temperatura ambiente. Las muestras luego se filtraron a través de un filtro con jeringa de Nylon de 0,45 μm que se saturó primero con la muestra. El filtrado se muestreó dos veces consecutivamente. El filtrado se ensayó por HPLC contra estándares preparados en metanol al 50%. El Compuesto A tiene una solubilidad acuosa de más de 3,5 veces la mezcla racémica. Solubilidad medida del Compuesto A = 0,012 mg/ml; mezcla racémica— 0,0034 mg/ml.

10 Ejemplo 9: Modelo de hurón con neutrofilia pulmonar inducida por LPS

El modelo de hurón consciente se ha usado para investigar los efectos antiinflamatorios, eméticos y conductuales de los inhibidores de PDE4 cuando se administran por vía oral (p.o.). A partir de estos experimentos, se puede determinar un índice terapéutico (TI) para cada inhibidor de PDE4. El TI se ha calculado dividiendo la dosis umbral para causar episodios eméticos y cambios conductuales con la dosis antiinflamatoria (la dosis que causa 50% de inhibición de la neutrofilia inducida por LPS).

Cría de animales

Hurones macho (*Mustela Putorius* Euro, que pesaban 1-2 kg). Los hurones fueron provistos por Bury Green Farm o Misay Consultancy. Después del transporte, se dejó aclimatar a los animales en las salas de alojamiento por un periodo de no menos de siete días. La dieta comprendió alimento granulado SDS de dieta C suministrado a voluntad con alimento para gatos Whiskers™ suministrado tres veces por semana. El agua era agua potable de grado animal pasteurizada y se cambió diariamente.

Dosificación del inhibidor de PDE4

Los inhibidores de PDE4 se administraron por vía oral (p.o.), en dosis iniciales de 1-10 g/kg, pero subsiguientemente de hasta 30 mg/kg con el fin de establecer si el TI era de 10 o superior, y/o, en dosis inferiores, establecer la dosis mínima para causar 50% de inhibición de neutrofilia. Los hurones se dejaron en ayunas durante la noche pero tuvieron libre acceso a agua. Los animales recibieron una dosis oral de vehículo o inhibidor de PDE4 usando una aguja de dosificación de 15 cm que se pasó por la parte posterior de la garganta hacia el esófago. Después de la administración, los animales fueron llevados nuevamente a jaulas equipadas con puertas Perspex que permiten la observación, y tuvieron libre acceso a agua. Después de la administración, los animales fueron observados constantemente y se registró cualquier cambio conductual o de emesis. Los animales tuvieron acceso a alimento 60 a 90 minutos después de la administración p.o.

Exposición a LPS

Treinta minutos después de la administración p.o. del compuesto o vehículo control, los hurones se dispusieron en cajas Perspex selladas y se expusieron a un aerosol de LPS (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 10 minutos. Los aerosoles de LPS se generaron con un nebulizador (DeVilbiss, EE. UU.) y esto se dirigió a la cámara de exposición Perspex. Después de un periodo de 10 minutos de exposición, los animales retornaron a las jaulas y se les permitió libre acceso a agua, y en una etapa posterior, a alimento. La observación continuó por un periodo de por lo menos 2,5 horas después de la administración p.o. y se registraron episodios eméticos y cambios conductuales.

Lavaje broncoalveolar

Seis horas después de la exposición a LPS, los animales fueron sacrificados por sobredosis de pentobarbitona sódica administrada por vía intraperitoneal. Luego se canuló la tráquea con un tubo de polipropileno y los pulmones se sometieron dos veces a lavaje con 20 ml de disolución salina tamponada con fosfato heparinizada (10 unidades/ml) (PBS).

Toma de muestras de sangre / extracción de tejido

Se extrajo una muestra de sangre terminal (10 ml) por punción cardiaca transtorácica. La sangre se centrifugó a 2.500 rpm durante 15 minutos y luego se extrajo el plasma y se conservó a -20 °C. También se extirpó el cerebro y se congeló a -20 °C para análisis del contenido del compuesto.

Recuentos celulares

Las muestras de lavaje broncoalveolar (BAL) se centrifugaron a 1.500 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se eliminó y el sedimento celular resultante se resuspendió en 1 ml de PBS. Una extensión celular del fluido resuspendido se preparó y tiñó con tinte de Leishmans para permitir el recuento celular diferencial. Se efectuó un recuento celular total usando la muestra resuspendida remanente. A partir de esto, se determinó el número total de neutrófilos en el BAL.

Parámetros medidos

1. % Inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS.
2. Episodios eméticos – se contó el número de vómitos y náuseas.
3. Cambios conductuales – se observaron los siguientes efectos conductuales: salivación, jadeo, rasgado de la boca, postura aplanada, ataxia, lomo arqueado y marcha hacia atrás. Todo cambio conductual se semicuantificó aplicando una calificación de intensidad (leve, moderado o intenso).
4. Se calculó el TI como la dosis más alta que no causó episodios eméticos dividida por la dosis más baja que inhibió la neutrofilia pulmonar en 50% o más.

El efecto del Compuesto A sobre la neutrofilia inducida por LPS en los pulmones de hurones conscientes se demuestra en la FIG. 30.

Emesis y cambios conductuales

Después de la administración p.o. del PDE4, los hurones se observaron durante por lo menos dos horas y se registraron los episodios eméticos (vómitos y náuseas) y los cambios conductuales.

No se observaron episodios eméticos (náuseas o vómitos) en los hurones pretratados p.o. con el vehículo relevante (acetona/cremophor/agua destilada). En una pequeña proporción de los animales tratados con el control (7/22), se observaron cambios conductuales leves (lamida de labios y marcha hacia atrás).

El Compuesto A (0,1-3 mg/kg, p.o.), no causó episodios eméticos (náuseas y vómitos). Se observaron algunos cambios conductuales (postura aplanada, lamida de labios y marcha hacia atrás) y se clasificaron como leves. Con 10 mg/kg en 2/6 hurones, se observaron algunas náuseas pero no una emesis real junto con salivación y cambios conductuales (se calificaron como leves o moderados). En la dosis más alta ensayada (30 mg/kg), se observó emesis moderada a marcada en 3/4 animales junto con cambios conductuales pronunciados. Estos datos se compilan en la Tabla 3.

Tabla 3: Hurón consciente: episodios eméticos y cambios conductuales después de la administración oral del Compuesto A

Tratamiento/dosis (mg/kg)	Vómitos	Náuseas	Salivación	Jadeo	Rasgado de la boca	Postura aplanada	Ataxia	Lamida labios	Marcha hacia atrás
Vehículo (acetona/cremophor/ H ₂ O dist.)	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguno	Ninguno	Ninguna	Ninguno	Leve (6/22)	Leve (7/22)
Compuesto A (0,1 mg/kg)	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguno	Ninguno	Leve (2/5)	Ninguno	Leve (4/5)	Leve (3/5)
Compuesto A (0,3 mg/kg)	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguno	Ninguno	Leve (2/6)	Ninguno	Leve (3/6)	Leve (4/6)
Compuesto A (1,0 mg/kg)	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguno	Ninguno	Leve (2/6)	Ninguno	Leve (6/6)	Leve (4/6)
Compuesto A (3,0 mg/kg)	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguno	Leve (1/8)	Marcada (7/8)	Ninguno	Leve (2/8)	Moderada (5/8)
Compuesto A (10 mg/kg)	Ninguno	Leves (2/6)	Leve (1/6)	Ninguno	Leve (1/6)	Marcada (6/6)	Ninguno	Moderada (5/6)	Marcada (6/6)
Compuesto A (30 mg/kg)	Moderado (3/4)	Marcados (3/4)	Moderada (3/4)	Leve (1/4)	Marcado (4/4)	Marcada (4/4)	Leve (3/4)	Moderada (4/4)	Leve (2/4)

Los animales fueron observados por hasta tres horas después de la administración. Los números entre paréntesis se refieren al número de animales que respondieron. La cantidad de animales en cada grupo oscila entre 4 y 22.

Cálculo del índice terapéutico

5 A partir de estos experimentos, se determinó un índice terapéutico (TI) para cada compuesto dividiendo la dosis umbral para inducir episodios eméticos por el valor ED₅₀ para inhibir la neutrofilia pulmonar. El cálculo del TI se compila en la Tabla 4. El Compuesto A tuvo un TI de 12, sin causar episodios eméticos en una dosis antiinflamatoria de 1 mg/kg.

Tabla 4. Resumen de dosis eficaces (ED₅₀) para inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS e inducción de emesis y el índice terapéutico derivado de estos valores

Compuesto	Inhibición de neutrofilia inducida por LPS (ED ₅₀ mg/kg)	Dosis emética umbral	Índice terapéutico
Compuesto A	0,8	10	12

10

5.10. Ejemplo 10: Actividad biológica del Compuesto A en pacientes con psoriasis de tipo placa intensa

15 El Compuesto A es un nuevo agente oral que reduce la producción de citocinas proinflamatorias en modelos celulares humanos. Se ha demostrado que el Compuesto A reduce la producción de TNF- α , IL-12 e IFN- γ , como también la producción elevada de 1L-10. La psoriasis está muy asociada con la desregulación de citocinas y quimiocinas, lo que permite terapias potenciales con compuestos inmunomoduladores. Este estudio piloto abierto de fase 2, de un solo grupo se diseñó para evaluar la actividad biológica del Compuesto A en pacientes con psoriasis de tipo placa intensa. Se realizaron evaluaciones adicionales de resultados clínicos para evaluar la eficacia potencial del Compuesto A en el tratamiento de la psoriasis de tipo placa intensa.

20 Se administraron oralmente 20 mg del Compuesto A a diario durante 29 días con un seguimiento de observación para seguridad del paciente de 28 días más. Se obtuvieron muestras de biopsias por punción de la piel (6 mm) de placas diana en el inicio, en el Día 15 y en el Día 29. Una biopsia de la piel sin lesiones se tomó también en el inicio. El criterio de valoración farmacodinámico primario fue el porcentaje de cambio desde el inicio en el espesor epidérmico en el Día 29. Las mediciones del espesor epidérmico y el análisis inmunohistológico fueron realizadas por un revisor con anonimato para evaluar CD11c, CD83, K16, ICAM-1, HLA-DR y filagrina. Las muestras de las biopsias se analizaron por RT-PCR para: TNF- α , p40-IL12/IL23, 1L-10, IFN- γ , IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K16, CD 83 y hARP. PASI, PGA, y las mediciones de BSA se realizaron para explorar la eficacia clínica durante la fase de tratamiento del estudio del día 29. Los informes de eventos adversos, evaluaciones de laboratorio clínicas, exploraciones, ECG y las mediciones de signos vitales evaluaron la seguridad. Se inscribió un total de 19 pacientes: 15 pacientes tuvieron conjuntos completos de biopsias evaluables y 17 pacientes tuvieron evaluaciones de eficacia completas.

35 La evaluación del cambio en el espesor epidérmico fue el criterio de valoración primario en este estudio. Se inscribieron 19 pacientes en el estudio, 15 de los cuales tuvieron conjuntos completos de biopsias evaluables al inicio y en el Día 29. Diecisiete de los 19 sujetos tuvieron parámetros de eficacia clínica al Inicio y en el Día 29. Ocho (53,3%) de los 15 pacientes con biopsias evaluables al inicio y en el Día 29 demostraron una reducción del 20% en el espesor de la piel epidérmica. La reducción media del espesor epidérmico entre los 15 sujetos con biopsias evaluables al inicio y en el Día 29 fue de 20,5% (p=0,015). La FIG. 31 muestra el cambio en el espesor epidérmico desde el inicio hasta el Día 29 entre los sujetos con biopsias evaluables.

40 Los marcadores inflamatorios clave, incluidas células T epidérmicas y dérmicas, CD83+ y CD11c se evaluaron en muestras de biopsia. Los resultados de 8 pacientes que respondieron demostraron una reducción de las células T epidérmicas y dérmicas por 42,56% y 28,79% respectivamente en pacientes que respondieron bien al tratamiento (> 20% de reducción del espesor epidérmico). Las reducciones medias desde el inicio en las células CD83+ epidérmicas y dérmicas fueron 32,50% y 25,86% respectivamente en pacientes que respondieron bien. Las células CD11c se redujeron en 40,16% en la epidermis y 18,50% en la dermis de pacientes que respondieron bien. La Tabla 5 enumera las reducciones en marcadores inflamatorios clave de biopsia de piel en pacientes que respondieron bien y en pacientes que no respondieron bien al tratamiento. Además, un paciente con K16 anormal al inicio tuvo K16 normal en el Día 29. Tres pacientes con ICAM-1 anormal al inicio tuvieron ICAM-1 normal en el Día 29. Dos pacientes con HLA-DR anormal tuvieron HLA-DR normal en el Día 29 y tres pacientes con filagrina anormal al inicio tuvieron filagrina normal en el Día 29.

45

Tabla 5. Porcentaje de reducción de marcadores inflamatorios clave en el Día 29

Célula		Epidermis	Dermis
Células T	Pacientes que respondieron bien	-42,56%	-28,79%
	Pacientes que no respondieron bien	+8,74%	-17,34%
CD83+	Pacientes que respondieron bien	-32,50%	-25,86%
	Pacientes que no respondieron bien	-16,31%	+0,46%
C111c	Pacientes que respondieron bien	-40,16%	-18,50%
	Pacientes que no respondieron bien	-2,54%	-21,19%

5 Las muestras de biopsia se evaluaron para expresión génica de mRNA de marcadores inflamatorios clave por RT-PCR que incluyó: TNF α , p40-IL12/IL23, IL-10, IFN γ , IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K16 y CD83. La expresión de mRNA de iNOS se redujo 66,5% (p=0,025) en piel con lesiones después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A.

Las reducciones y los incrementos en la expresión de mRNA de otros marcadores inflamatorios demostraron tendencias generales de mejoría. La FIG. 32 exhibe gráficamente el cambio en la expresión de iNOS durante el estudio.

10 Un total de 17 de los 19 sujetos inscritos completó la fase de tratamiento de 29 días y tuvo evaluaciones de eficacia clínica completas. Catorce (73,7%) de los 19 sujetos inscritos demostraron mejorías en sus PASI, donde 3 (15,8%) de estos pacientes demostraron una reducción de >50% desde el inicio en su puntaje del Índice de Área e Intensidad de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index o PASI) en el Día 29. La FIG. 33 indica el porcentaje de cambio en los puntajes PASI entre pacientes evaluables desde el inicio en el Día 29. Asimismo, 9 (52,9%) de los 17

15 pacientes evaluables demostraron una mejoría en la Evaluación Global del Médico estática (static Physician's Global Assessment o sPGA) y 10 (58,8%) de los 17 pacientes evaluables demostraron una reducción desde el inicio en su área de superficie corporal con psoriasis (body surface area o BSA) después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A. La seguridad se evaluó durante el tratamiento y las fases de seguimiento a través del control de eventos adversos, ECG, análisis de laboratorio, exploraciones físicas y signos vitales. No se notificaron muertes ni

20 ningún paciente discontinuó prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento incluyeron cefalea (26,3%) y náuseas (15,8%).

25 En este estudio clínico, el Compuesto A 20 mg p.o. QD durante 29 días fue seguro en sujetos con psoriasis de tipo placa intensa. El criterio de valoración primario se alcanzó con 8 (53,3%) de 15 sujetos que lograron una reducción de 20% del espesor epidérmico en el Día 29. Se destacaron las reducciones de marcadores inflamatorios clave en biopsias de piel, entre ellas células T dérmicas y epidérmicas, CD83+ y células CD11c. Los análisis RT-PCR revelaron una reducción estadísticamente significativa de 66,5% en iNOS mRNA en biopsias de piel en el Día 29. Se observó una señal de eficacia clínica positiva después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A. De los

30 pacientes inscritos, 73,7% demostraron una mejoría en sus síntomas de psoriasis, donde 15,8% de estos pacientes demostraron una reducción de >50% desde el inicio en su puntaje PASI en el Día 29. De los pacientes inscritos, 47,4% demostraron una mejoría en su sPGA y 52,6% de los pacientes inscritos exhibieron una reducción desde el inicio en su área de superficie corporal (BSA) con psoriasis en el Día 29.

5.11. Ejemplo 11: Estudio de fase 2 que demuestra la eficacia y la seguridad del Compuesto A en sujetos con psoriasis moderada a intensa

35 Este estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos y comparación de dosis evaluó la eficacia y la seguridad del Compuesto A en sujetos con psoriasis de tipo placa moderada a intensa que eran candidatos a la terapia sistémica.

40 Este estudio incluyó un tratamiento de 12 semanas seguido de una fase de seguimiento para observación de 4 semanas. Se aleatorizó un total de 260 sujetos para recibir el Compuesto A 20 mg BID, el Compuesto A 20 mg QD o placebo durante 12 semanas. El criterio de valoración primario para este estudio fue la proporción de sujetos tratados con el Compuesto A que lograron una reducción de 75% en el puntaje del Índice de Área e Intensidad de

Psoriasis ("PASI-75") en la semana 12/el último tratamiento con referencia a la visita del inicio. El último tratamiento se define como la última evaluación de PASI completada durante la fase de tratamiento de 12 semanas.

5 En la semana 12/último tratamiento, una proporción mayor de sujetos tratados con 20 mg BID (24%) alcanzó un PASI-75 comparado con el grupo de placebo (10%; $P=0,023$). De los sujetos que recibieron 20 mg BID o placebo, 57% frente a 23% alcanzaron PASI-50 en la semana 12/último tratamiento, respectivamente; mientras que 14% frente a 6% alcanzaron PASI-90, respectivamente. En la semana 12/último tratamiento, los sujetos alcanzaron una reducción media de 52% frente a 17% en PASI desde el inicio en el grupo de 20 mg BID frente a los grupos de placebo, respectivamente. Los sujetos que recibieron el Compuesto A siguieron mejorando con el transcurso del tiempo, exhibiendo el mayor porcentaje de reducción media en el puntaje PASI en la semana 12. En general, los perfiles de eventos adversos fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos notificados fueron leves. No se notificaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco del estudio en este estudio. Ningún sujeto del grupo de 20 mg BID experimentó exacerbación de la psoriasis durante el periodo de seguimiento de observación.

15 En este estudio clínico, se demostró que el Compuesto A se tolera bien y es seguro en sujetos con psoriasis de tipo placa moderada a intensa. Las proporciones de sujetos que lograron 50%, 75% y 90% de mejoría en PASI demuestran la actividad clínica del Compuesto A después de 12 semanas de tratamiento.

5.12. Ejemplo 12: Estudios de cribado de la forma sólida

5.12.1. Metodología experimental

20 Estudios de solubilidad. Una muestra pesada del Compuesto A (aproximadamente 100 mg) se trató con aproximadamente 2 ml del disolvente de prueba. Los disolventes utilizados fueron o bien de grado HPLC o reactivo. La mezcla resultante se agitó durante por lo menos 24 horas a aproximadamente 25 °C. Cuando todos los sólidos se disolvieron por inspección visual, se calcularon las solubilidades estimadas. Las solubilidades se estimaron a partir de estos experimentos en base al volumen total de disolvente utilizado para dar una disolución. Las solubilidades reales pueden ser mayores que aquellas calculadas debido al uso de gran cantidad de disolvente o a un índice bajo de disolución. Si no ocurrió la disolución durante el experimento, la solubilidad se midió gravimétricamente. Un volumen conocido de filtrado se evaporó hasta sequedad y se midió el peso del residuo.

30 Estudios de evaporación de la disolución. La evaporación de la disolución se llevó a cabo para disolventes en los que la solubilidad del Compuesto A fue más que aproximadamente 50 mg/ml, tal como acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano. Las muestras sólidas se obtuvieron evaporando lentamente los disolventes a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C en un vial abierto bajo nitrógeno.

35 Estudios de equilibrio. Los experimentos de equilibrio se llevaron a cabo añadiendo un exceso del Compuesto A a aproximadamente 2 ml de un disolvente de ensayo. La mezcla resultante se agitó durante por lo menos 24 horas a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C. Tras alcanzar el equilibrio, la disolución saturada se eliminó y se dejó evaporar lentamente en un vial abierto bajo nitrógeno a aproximadamente 25 °C o aproximadamente 50 °C, respectivamente. La suspensión resultante del equilibrio se filtró y se secó en el aire.

Estudios de cristalización con enfriamiento. Se realizaron estudios de cristalización con enfriamiento. El sólido se disolvió en un disolvente a una temperatura elevada, aproximadamente 65 °C, y se dejó enfriar a aproximadamente 25 °C. Las muestras que no se cristalizaron a aproximadamente 25 °C se dispusieron en un refrigerador (aproximadamente 0-5 °C). Los sólidos se aislaron por decantación y se dejaron secar en el aire.

40 Estudios de precipitación de disolvente/antidisolvente. Las precipitaciones se llevaron a cabo por combinaciones de disolvente/antidisolvente. El sólido se disolvió en un disolvente en el que el Compuesto A tenía una solubilidad relativamente alta y luego se añadió a la disolución un disolvente seleccionado en el que el Compuesto A tenía una solubilidad relativamente alta (es decir, un antidisolvente). Se formó inmediatamente un precipitado en algunos sistemas disolventes/antidisolventes. Si la precipitación no ocurrió inmediatamente, la mezcla resultante se dejó enfriar en un refrigerador (aproximadamente 0-5 °C) hasta que se formó un precipitado. El precipitado se aisló luego por decantación y se dejó secar en el aire.

Estudios de interconversión. Se realizaron experimentos de interconversión efectuando suspensiones de una forma sólida en un disolvente saturado. Las suspensiones se agitaron durante por lo menos 2 días a aproximadamente 25 °C. La disolución saturada se eliminó por filtración y el sólido se secó en el aire.

50 Estudios de compresión. Se realizaron pruebas de compresión presionando la muestra bajo 2000 psi de fuerza durante por lo menos un minuto con prensa Carver Mini C. La muestra se analizó luego por XRPD.

55 Estudios de higroscopicidad. Se estudió la higroscopicidad de diversas formas sólidas usando un instrumento Surface Measurement Systems DVS. Típicamente, un tamaño de prueba entre aproximadamente 10-50 mg se cargó al recipiente de muestra del instrumento dVS y la muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado DVS a aproximadamente 25 °C. La humedad relativa se aumentó en incrementos de aproximadamente 10% entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% HR. La humedad relativa se redujo luego en un modo similar para

lograr un ciclo de adsorción/desorción completo. La masa se registró en intervalos periódicos a través del experimento.

5.12.2. Metodología de caracterización

5 Las muestras generadas como se describió en el estudio de la forma sólida se analizaron típicamente por difracción de polvo de rayos X (XRPD). La XRPD se realizó en un difractómetro de polvo de rayos X Thermo ARL X'TRA™ usando radiación de Cu K α a 1,54 Å. El instrumento se equipó con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y el amperaje del generador de rayos X se fijaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las porciones de divergencia se fijaron a 4 mm y 2 mm y las porciones de medición se fijaron a 0,5 mm y 0,2 mm. La radiación difractada se detectó con un detector en estado sólido Si(Li) con enfriamiento peltier.

10 Típicamente, se usó un barrido continuo teta-dos teta a 2,40°/min (0,5 seg/0,02° etapa) de 1,5 °2 θ a 4 °2 θ . Se usó un estándar de aluminio sinterizado para controlar la posición del pico. En general, se espera que las posiciones de los picos XRPD varíen individualmente de una medición a otra en aproximadamente $\pm 0,2$ °2 θ . En general, como se entiende en la técnica, dos patrones XRPD coinciden entre sí si los picos característicos del primer patrón están ubicados en aproximadamente las mismas posiciones que los picos característicos del segundo patrón. Como se
15 entiende en la técnica, determinar si dos patrones XRPD coinciden o si los picos individuales en dos patrones XRPD coinciden puede requerir la consideración de variables individuales y parámetros tales como, aunque sin limitarse a ello, orientación preferida, impurezas de las fases, grado de cristalinidad, tamaño de partícula, variación en la regulación del instrumento difractómetro, variación en parámetros de compilación de datos XRPD y/o variación en el procesamiento de datos XRPD, entre otros. La determinación de si dos patrones coinciden puede efectuarse a ojo y/o por análisis de ordenador. Los ejemplos de patrones XRPD compilados y analizados usando estos métodos y parámetros se exponen en este documento, p. ej., como FIG. 1, FIG. 5, FIG. 9, FIG. 13, FIG. 17, FIG. 21 y FIG. 25.

Los análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se realizaron en un aparato TA Instruments Q1000™. Aproximadamente 5 mg de muestra se dispusieron en un recipiente de DSC tarado, y el peso de la muestra se registró de manera exacta. Típicamente, la muestra se calentó bajo nitrógeno a un índice de aproximadamente 10
25 °C/min desde aproximadamente 25 °C hasta una temperatura final de aproximadamente 200 °C. Típicamente, se notificaron eventos térmicos como temperaturas de inicio extrapoladas. Los ejemplos de termogramas DSC recogidos y analizados usando estos métodos y parámetros se exponen en este documento, p. ej., como FIG. 2, FIG. 6, FIG. 10, FIG. 14, FIG. 18, FIG. 22 y FIG. 26.

Se llevaron a cabo análisis gravimétricos térmicos (TGA) en un aparato TA Instruments Q500™. Se utilizó oxalato de calcio para calibración. Aproximadamente 10 mg de la muestra se dispusieron en un recipiente, se pesaron en forma exacta y se cargaron en el horno de TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a un índice de aproximadamente 10
30 °C/min a partir de aproximadamente 25 °C hasta una temperatura final de aproximadamente 200 °C. Los ejemplos de termogramas TGA recogidos y analizados usando estos métodos y parámetros se exponen en este documento, p. ej., como FIG. 3, FIG. 7, FIG. 11, FIG. 15, FIG. 19, FIG. 23 y FIG. 27.'

35 Los disolventes de solvatación se identificaron y cuantificaron por experimentos TG-IR usando un aparato de TGA TA Instruments Q500™ interconectado con un espectrofotómetro de RI de transformación Fourier Thermo Nicolet AEM. Típicamente, se pesó un tamaño de muestra de aproximadamente 20-50 mg en un recipiente de aluminio y se calentó a aproximadamente 200 °C. Durante la pasada de TGA, el vapor se transfirió a la célula a través de una línea de transferencia de calor. La temperatura de la línea de transferencia y la célula se fijaron ambas a
40 aproximadamente 225 °C. Los espectros de RI se recogieron en cada tiempo de repetición de 10 segundos. Los extractos volátiles se identificaron a partir de una búsqueda de la biblioteca de espectros de fase de vapor Aldrich y los resultados de coincidencias de la biblioteca se presentan para mostrar el vapor identificado.

El análisis de morfología y tamaño de partícula de las muestras se llevó a cabo usando un microscopio Olympus. El instrumento se calibró con estándares USP. Los valores D₉₀ se determinaron usando el software Image Plus -
45 Material Plus. El valor D₉₀ representa el 90° percentil de la distribución del tamaño de partícula según lo medido por longitud, es decir, 90% de las partículas tienen una longitud de este valor o menos.

5.12.3. Resultados del estudio de cribado de la forma sólida

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A preparadas durante los estudios de cribado de la forma sólida incluyeron las Formas A, B, C, D, E, F, G y una forma amorfa. Los patrones XRPD representativos, gráficos DSC,
50 gráficos TGA y gráficos DVS para cada una de las Formas A, B, C, D, E, F y G se exponen en este documento como FIG. 1-FIG. 28.

Estudios de solubilidad. Se determinó la solubilidad aproximada de la Forma B del Compuesto A en diversos disolventes a aproximadamente 25 °C. Los resultados se exponen en la Tabla 6.

55 Se halló que la Forma B es la más soluble en acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, metil etil cetona y tetrahidrofurano (más de aproximadamente 50 mg/ml) seguida por acetato de etilo (aproximadamente 30,15 mg/ml). También se descubrió que la Forma B tiene poca solubilidad en varios disolventes incluidos n-butanol, heptano, 2-propanol, tolueno y agua (menos de aproximadamente 1 mg/ml).

Estudios de evaporación de disoluciones. Los resultados de evaporación de la disolución realizados a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 50 °C se compilan en la Tabla 7.

Estudios de equilibrio. Los resultados de los estudios de equilibrio realizados a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 50 °C se compilan en la Tabla 8.

5 Estudios de cristalización con enfriamiento. Los resultados de los estudios de cristalización con enfriamiento se compilan en la Tabla 9. Los estudios de cristalización con enfriamiento produjeron material cristalino de diversos disolventes, incluidos acetona, acetonitrilo, n-butilo, acetato de butilo, acetato de etilo, metanol, cloruro de metileno, metil etil cetona (MEK) y tetrahidrofurano (THF). Los materiales cristalinos obtenidos se caracterizaron típicamente por XRPD, DSC y TGA.

10 Estudios de precipitación con disolvente/antidisolvente. Los resultados de los estudios de precipitación con disolvente/antidisolvente se compilan en la Tabla 10. Cuando no se añadieron heptano, agua y tolueno a la Forma B en la disolución de THF a aproximadamente 40 °C, se formaron los precipitados inmediatamente. Cuando se añadieron heptano, éter metil t-butílico (MTBE), tolueno y agua a la Forma B en disolución de acetonitrilo por separado a aproximadamente 25 °C, se formó o bien una disolución clara o una mezcla. El material cristalino de MTBE/acetonitrilo, agua/acetonitrilo y tolueno/acetonitrilo se obtuvo después de agitar durante la noche. No obstante, no se produjo cristalización para la mezcla de heptano/acetonitrilo. Cuando se añadió agua a la Forma B en disolución de metanol a aproximadamente 50 °C, los precipitados se formaron inmediatamente y cuando se añadieron heptano y tolueno a la Forma B en disolución de metanol por separado a aproximadamente 50 °C, se formó o bien una disolución clara o una mezcla. El material cristalino de tolueno/metanol y heptano/metanol se obtuvo después de agitar durante la noche. Cuando se añadió tolueno a la Forma B en disolución de cloruro de metileno a aproximadamente 25 °C, los precipitados se formaron inmediatamente y cuando se añadió MTBE a la Forma B en disolución de cloruro de metileno a aproximadamente 25 °C, se obtuvo una disolución clara. El material cristalino de MTBE/cloruro de metileno se obtuvo después de agitar durante la noche. No obstante, no se produjo cristalización cuando el heptano se añadió a la Forma B en disolución de cloruro de metileno. Cuando se añadió heptano a la Forma B en disolución de MEK a aproximadamente 50 °C, se formaron precipitados inmediatamente y cuando se añadieron MTBE y tolueno a la Forma B en disolución de MEK por separado a aproximadamente 50 °C, se obtuvieron disoluciones claras. El material cristalino de MTBE/MEK y tolueno/MEK se obtuvo después de agitar durante una noche.

30 Cuando se añadió heptano a la Forma B en disolución de acetato de n-butilo a aproximadamente 50 °C, los precipitados se formaron inmediatamente y cuando se añadieron MTBE y tolueno a la Forma B en disolución de MEK por separado a aproximadamente 50 °C, se obtuvieron disoluciones claras. El material cristalino de MTBE/acetato de n-butilo y tolueno/acetato de n-butilo se obtuvo después de agitar durante una noche. Cuando se añadieron agua y tolueno a la Forma B en disolución de acetona por separado a aproximadamente 40 °C, los precipitados se formaron inmediatamente y cuando se añadieron etanol y 2-propanol a la Forma B en disolución de acetona por separado a aproximadamente 40 °C, se obtuvieron disoluciones claras. El material cristalino de etanol/acetona y 2-propanol/acetona se obtuvo después de agitar durante la noche. Los materiales cristalinos obtenidos se identificaron por XRPD, DSC, TGA.

40 Estudios de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se compilan en la Tabla 11. Las estabildades de las Formas A, B, C y D se estudiaron exponiendo las muestras sólidas a la condición de estrés de 40 °C/75% HR durante cuatro semanas. Asimismo, las estabildades de las Formas A, B, C y D en distintos disolventes se estudiaron por equilibrio en distintos disolventes a 40 °C durante cuatro semanas. Las suspensiones luego se filtraron y secaron en el aire. Las muestras de sólido obtenidas de los experimentos de estabilidad se analizaron por XRPD y DSC.

Estudios de interconversión. Los resultados de los estudios de interconversión se compilan en la Tabla 12.

45 Estudios de compresión. Las pruebas de compresión se realizaron en las Formas A, B, C, D, E, F y G del Compuesto A. Se halló que cada forma estudiada era sustancialmente estable desde el punto de vista físico, según lo observado por análisis XRPD.

50 Estudios de higroscopicidad. Los estudios de higroscopicidad (sorción/desorción de humedad) se realizaron en las Formas A, B, C, D, E, F y G. Cada una de las muestras de sólido se analizó por XRPD después de someterse a un ciclo total de adsorción/desorción en el sistema DVS. Los resultados de XRPD indicaron que ninguna de las formas analizadas sufrió transformación sustancial del estado sólido como consecuencia del análisis DVS.

Tabla 6. Estudio de solubilidad en la Forma B

Sistema disolvente	Solubilidad (mg/ml) aproximada
Acetona	>50
Acetonitrilo	>50
n-Butanol	>0,72
Acetato de n-butilo	9,75
Etanol absoluto	1,38
Acetato de etilo	30,15
Heptano	0,41
Cloruro de metileno	>50
Metil etil cetona	>50
Metanol	4,05
Éter metil t-butílico	1,17
2-Propanol	0,81
Tetrahidrofurano	>50
Tolueno	0,90
Agua	0,69
Etanol:Agua (1:1)	2,86

Tabla 7. Estudio de evaporación de disoluciones

Forma de partida	Sistema disolvente	Temp. evaporación (°C)	Análisis XRPD	Eventos térmicos DSC
B	Acetona	25	Forma B	
B	Acetonitrilo	25	Forma B + Forma E	77,28 °C; 151,84°C
B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
B	Acetato de etilo	25	Forma B	
B	Cloruro de metileno	25	Forma D	93,11 °C
B	Metiletilcetona	25 -	Forma B	
B	Tetrahidrofurano	25	Forma B	
B	Etanol:Agua (1:1)	25	Forma B	
A	Acetonitrilo	25	Forma E	95,42 °C (pérdida de peso TGA = 3,56%)
A	Cloruro de metileno	25	Forma D	97,23 °C
A	Acetona	50	Forma B	
A	Acetonitrilo	50	Forma B	
A	Acetato de n-butilo	50	Forma B	
A	Acetato de etilo	50	Forma B	
A	Metiletilcetona	50	Forma B	
A	Tetrahidrofurano	50	Forma B	
A	Etanol:Agua (1:1)	50	Forma B	

Tabla 8. Estudios de equilibrio

Forma de partida	Sistema disolvente	Temp. equilibrio °C	Análisis XRPD	Eventos térmicos DSC
B	n-Butanol	25	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
B	Etanol	25	Forma B	
B	Acetato de etilo	25	Forma B	
B	Heptano	25	Forma B	
B	Metanol	25	Forma B	
B	Éter metil-t-butílico	25	Forma B	
B	2-Propanol	25	Forma B	
B	Tolueno	25	Forma C	159,31 °C
B	Tolueno (evap. a 60 °C)	25	Forma C	Multiplete ancho
B	Tolueno:Acetona (9:1) (evap. a 100 °C)	25	Forma C	Multiplete ancho (pérdida peso TGA = 5,90%)
B	Agua	25	Forma B	
B	Agua (50 días)	25	Forma B	
A	Etanol	25	Forma F	145,06 °C (multiplete)
A	Heptano	25	Forma A	
A	Acetato de etilo	25	Forma G	108,96 °C
A	Agua	25	Forma A	
A	Tolueno	25	Forma C	170,18 °C (pérdida de peso TGA = 5,86%)
A	Tolueno (evap. a 60 °C)	25	Forma C	167,84 °C
A	Tolueno:Acetona (9:1) (evap. a 100 °C)	25	Forma C	Multiplete ancho
A	Acetona:Etanol (1:1)	25	Forma B	154,00 °C (principal)
A	Etanol:Agua (1:1)	25	Forma F	145,22 °C
A	n-Butanol	50	Forma B	
A	Acetato de n-butilo	50	Forma B	
A	Etanol	50	Forma B	
A	Heptano	50	Forma B	
A	Metanol	50	Forma B	
A	Éter metil t-butílico	50	Forma B	
A	2-Propanol	50	Forma B	
A	Tolueno	50	Forma C	165,30 °C (multiplete)
A	Agua	50	Forma B	
A	Etanol: Agua (1:1)	50	Forma B	

Tabla 9. Estudios de cristalización con enfriamiento

Forma de partida	Sistema disolvente	Análisis por XRPD	Eventos térmicos DSC
B	Acetona	Forma E	
B	Acetonitrilo	Forma E	95,42 °C
B	Acetato de n-butilo	Forma B	
B	Acetato de etilo	Forma B	
B	Cloruro de metileno	Forma D	100,90 °C
B	Metanol	Forma B	
B	Metiletilcetona	Forma B	
B	THF	Forma H	

Tabla 10. Estudios de precipitación con disolvente/antisolvente

Forma de partida	Disolvente*	Antisolvente*	Relación (Disolvente: Antisolvente) y Temp.	Análisis por XRPD	Eventos térmicos DSC
B	Acetona	Etanol	1:8 a 40 °C	Forma B	
B	Acetona	2-Propanol	1:10 a 40 °C	Forma B	
B	Acetona	Agua	1:4 a 40 °C	Forma B	
B	Acetona	Tolueno	1:10 a 40 °C	Forma C	167,57 °C (ancho)
B	Acetonitrilo	Heptano	1:8 a 25 °C	Forma B	
B	Acetonitrilo	MtBE	1:8 a 25 °C	Forma B	
B	Acetonitrilo	Agua	1:6 a 25 °C	Forma B	
B	Acetonitrilo	Tolueno	1:8 a 50 °C	Forma C	167,97 °C
B	Metiletilcetona	Heptano	1:3 a 50 °C	Forma B	
B	MEK	MtBE	1:4 a 50 °C	Forma B	
B	MEK	Tolueno	1:3 a 50 °C	Forma C	168,22 °C
B	Acetato de n-butilo	Heptano	1:4 a 50 °C	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	MtBE	1:4 a 50 °C	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	Tolueno	1:4 a 50 °C	Forma B	
B	DCM	Heptano	1:8 a 25 °C	Forma E + B	89,65 °C; 149,81 °C
B	DCM	MtBE	1:15 a 25 °C	Forma B	
B	DCM	Tolueno	1:15 a 25 °C	Forma B	167,99 °C (multiplete)
B	Metanol	Heptano	1:3 a 50 °C	Forma B	
B	Metanol	Agua	1:3 a 50 °C	Forma B	
B	Metanol	Tolueno	1:3 a 50 °C	Forma C	168,37 °C (multiplete)
B	Tetrahidrofurano	Heptano	1:6 a 40 °C	Forma B	
B	Tetrahidrofurano	Agua	1:6 a 40 °C	Forma B	
B	Tetrahidrofurano	Tolueno	1:6 a 40 °C	Forma C	168,64 °C (multiplete)

*Abreviaturas: MEK = metiletilcetona; DCM = diclorometano (es decir, cloruro de metileno); MtBE = éter metil t-butílico

5 Tabla 11. Estudios de estabilidad

Forma de partida	Condiciones de prueba ("EQ" = equilibrada; "HR" = humedad relativa)	Aspecto	Análisis por XRPD
Forma A	40 °C i 75% HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma A
Forma B	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma B
Forma C	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido amarilloTab	Forma C
Forma D	40 °C/75%HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma D
Forma A	EQ en etanol a 40 °C durante 4 semanas - -		Forma F
Forma A	EQ en heptano a 40 °C durante 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ en agua a 40 °C durante 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ en tolueno a 40 °C durante 4 semanas		Forma C
Forma B	EQ en etanol a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en heptano a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en agua a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en tolueno a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma C	EQ en etanol a 40 °C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en heptano a 40 °C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en agua a 40 °C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en tolueno a 40 °C durante 4 semanas		Forma C
Forma D	EQ en etanol a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en heptano a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en agua a 40 °C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en tolueno a 40 °C durante 4 semanas		Forma C

Tabla 12. Estudios de interconversión

Forma de partida	Condiciones de prueba ("EQ" = equilibrada)	Análisis por XRPD
Mezcla de Formas A, B, C, D, E, F y G	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma B + C + F
Forma A	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma C	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma C
Forma D	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma E	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma F	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma F
Forma G	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma B

Ejemplo 13: Cápsula de dosificación de 200 mg

- 5 La Tabla 13 ilustra la formulación de un lote y una formulación de dosificación individual que contiene 200 mg de una forma sólida que comprende el Compuesto A, es decir, aproximadamente 40 por ciento en peso, en una cápsula de tamaño #0.

Tabla 13. Formulación para cápsula de 200 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/lote)
Compuesto A	40,0%	200 mg	16,80 kg
Almidón de maíz pregelatinizado, NF5	9,5%	297,5 mg	24,99 kg
Estearato de magnesio	0,5%	2,5 mg	0,21 kg
Total	100,0%	500 mg	42,00 kg

- 10 El almidón de maíz pregelatinizado (SPRESS™ B-820) y los componentes del Compuesto A se pasan por un tamiz de 710 µm y luego se cargan en una Mezcladora de Difusión con un accesorio de filtro y se mezcla durante 15 minutos. El estearato de magnesio se pasa por un tamiz de 210 µm y se añade a la Mezcladora de Difusión. La mezcla luego se encapsula en una cápsula de tamaño #0, 500 mg por cápsula (tamaño del lote de la cápsula 8400) usando una máquina de relleno de cápsulas de tipo Dosator.

Ejemplo 14: Forma farmacéutica oral de 100 mg

- 15 La Tabla 14 ilustra la formulación de un lote y una formulación de dosis unitaria que contiene 100 mg de una forma sólida que comprende el Compuesto A.

Tabla 14. Formulación para comprimido de 100 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/lote)
Compuesto A	40%	100,00	20,00
Celulosa microcristalina, NF	53,5%	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0%	10,00	2,00
Croscarmelosa sódica Tipo A, NF	2,0%	5,00	1,00
Estearato de magnesio, NF	0,5%	1,25	0,25
Total	100,0%	250,00 mg	50,00 kg

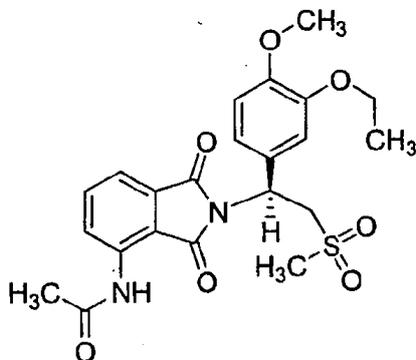
- 20 La celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y los componentes del Compuesto A se pasan por un tamiz de malla #30 (aproximadamente 430µ a aproximadamente 655µ). El tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) se pasa por un tamiz de malla #20 (aproximadamente 457µ a aproximadamente 1041µ). El tensioactivo Pluronic F-68® y 0,5 kg de croscarmelosa sódica se cargan en una mezcladora a tambor en

ES 2 476 252 T3

- 5 V de 16 y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se transfiere luego a una mezclador a tambor en V de 3 pies cúbicos en donde se añade celulosa microcristalina y se mezcla durante aproximadamente 5 minutos. Se añade la forma sólida que comprende el Compuesto A y se mezcla durante otros 25 minutos. Esta premezcla se pasa por un compactador de rodillo con un molino de martillos conectado en la descarga del compactador de rodillo y se mueve hacia la mezcladora a tambor. El resto de la croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio se añaden a la mezcladora a tambor y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla final se comprime en una prensa de comprimidos giratoria con 250 mg por comprimido (tamaño del lote de los comprimidos: 200.000).

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

5 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 10,1, 12,4, 13,5, 15,7, 18,1, 20,7, 24,7 y 26,9 grados 2θ .

2. La forma sólida de la reivindicación 1 que tiene un gráfico de calorimetría de barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 154° C.

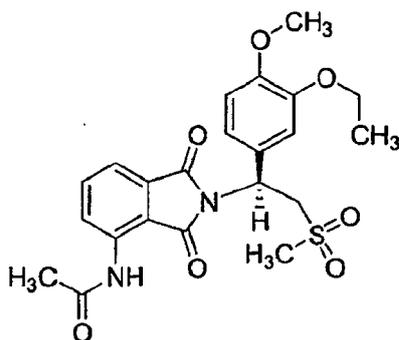
10 3. La forma sólida de la reivindicación 1 o 2, que tiene un gráfico de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1% cuando se calienta entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 140 °C.

4. La forma sólida de las reivindicaciones 1 a 3, que exhibe un incremento de masas de menos de aproximadamente 1% cuando se somete a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

15 5. La forma sólida de las reivindicaciones 1 a 4, que es estable tras la exposición a aproximadamente 40° C y aproximadamente 75% de humedad relativa durante aproximadamente 4 semanas.

6. Una mezcla que comprende la forma sólida de las reivindicaciones 1 a 5 y una o más formas sólidas seleccionadas entre:

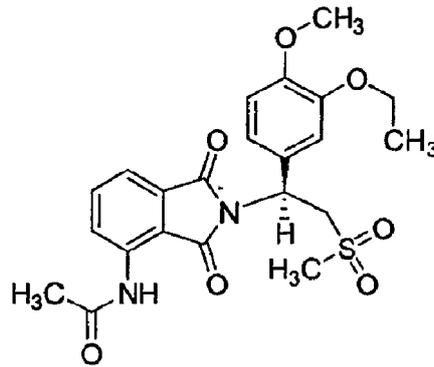
una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

20 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 8,1, 15,2, 17,4, 23,6 y 25,1 grados 2θ .

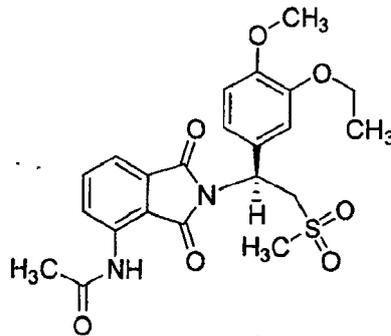
una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 7,5, 11,3, 16,4, 17,8 y 26,4 grados 2θ ;

una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):

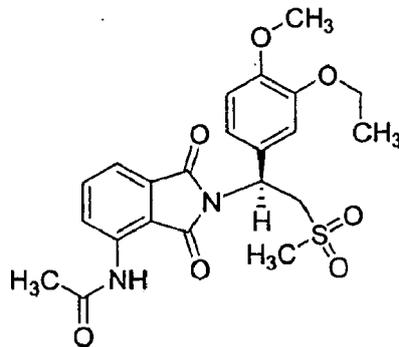


(I),

5

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 7,5, 11,3, 16,3, 25,2 y 26,0 grados 2θ ;

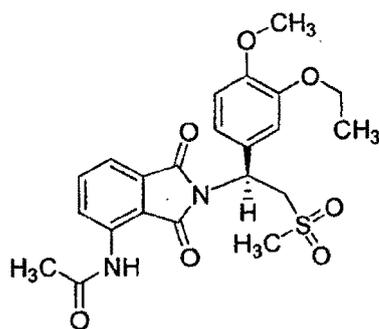
una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

10 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 7,6, 9,2, 11,4, 17,9 y 26,6 grados 2θ ;

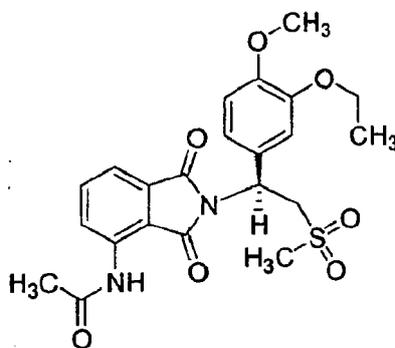
una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 8,1, 8,6, 15,6, 17,3 y 25,4 grados 2θ ;

una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):

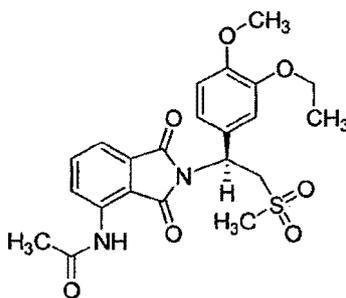


(I),

5

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en aproximadamente 7,9, 11,7, 16,8, 18,1 y 26,7 grados 2θ ; y

una forma sólida que comprende el compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I):



(I),

10 que está en forma amorfa.

7. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de las reivindicaciones 1 a 5.

8. La forma sólida de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mejorado por la inhibición de la producción de TNF- α .

15 9. La forma sólida para uso de la reivindicación 8 en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre psoriasis; artritis psoriásica; artritis reumatoidea; sarcoide cutáneo crónico; arteritis de células gigantes; enfermedad de Parkinson; prurigo nodular; liquen plano; aftosis compleja; enfermedad de Behcet; lupus; hepatitis; uveítis; enfermedad de Sjogren; depresión; cistitis intersticial; vulvodinia; prostatitis; artrosis; linfoma de células B grandes

difusas; polimiositis; dermatomiositis; miositis con cuerpos de inclusión; artrosis erosiva; cistitis intersticial; hepatitis; endometriosis; radiculopatía; y pioderma gangrenoso.

5 10. La forma sólida de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas; dermatitis; enfermedad inflamatoria de la piel, dermatitis atópica, fibrosis quística; choque septicémico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; artritis psoriásica; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto incluida la enfermedad de injerto contra hospedante; enfermedad autoinmunitaria; espondilitis reumatoidea; cuadros artríticos tales como artritis reumatoidea y artrosis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria de los intestinos; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; eritema nodoso leproso en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

11. La forma sólida de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método para tratar o prevenir cáncer.

15 12. La forma sólida para uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y un tumor sólido.

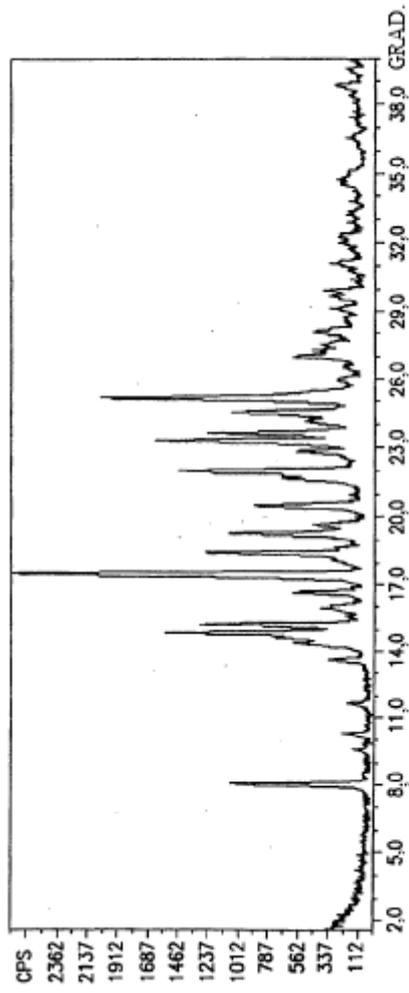


FIG.1

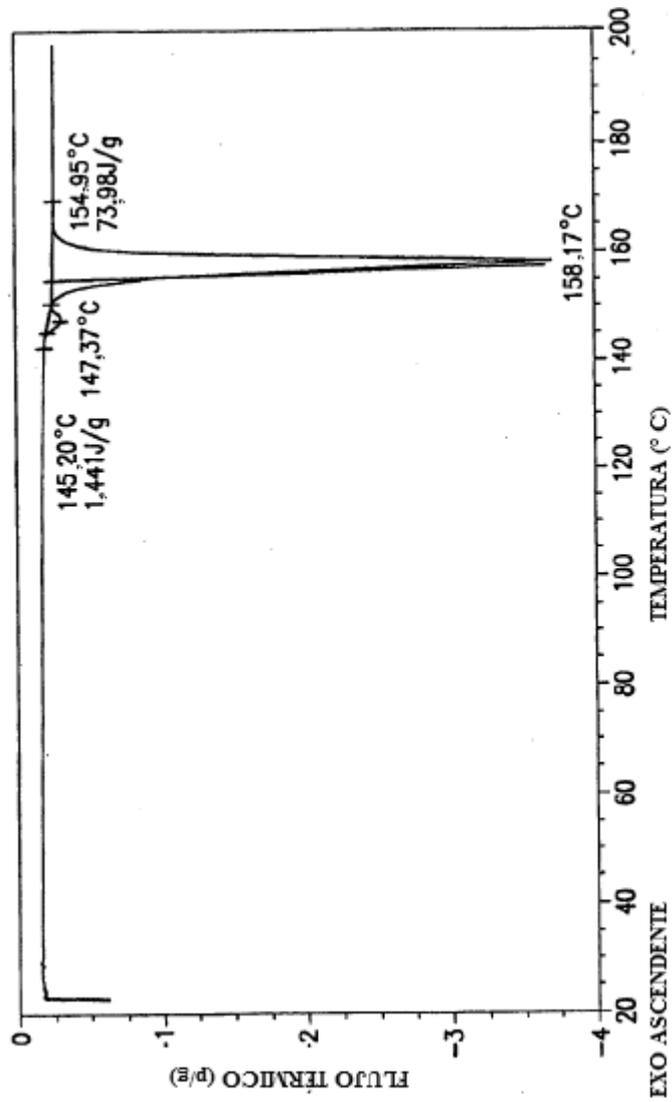


FIG.2

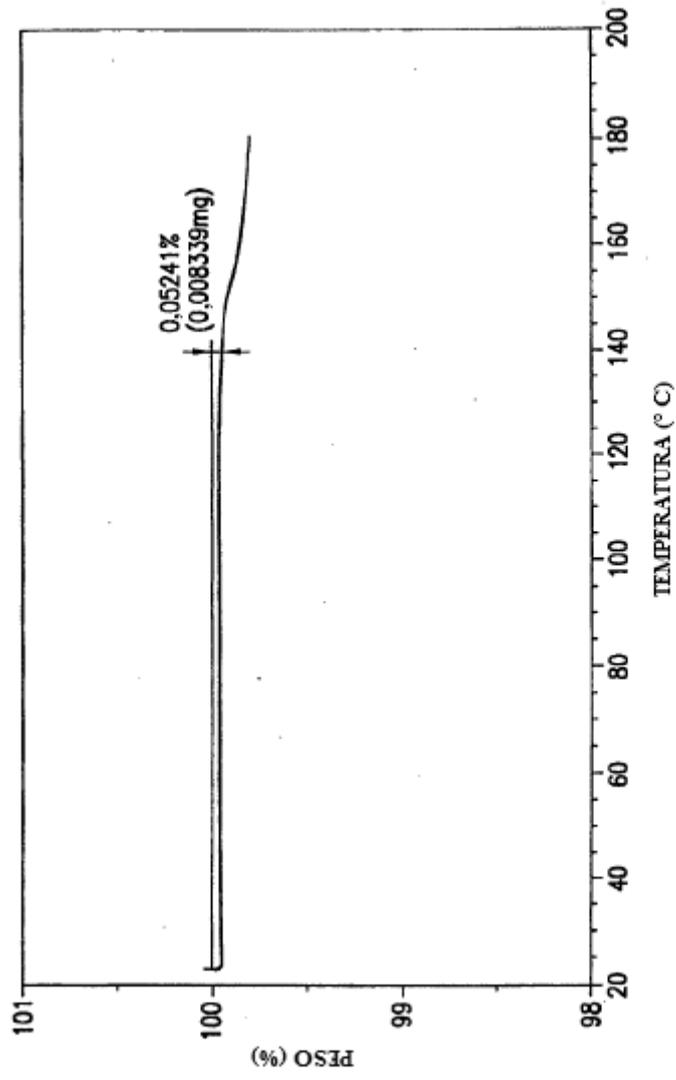


FIG.3

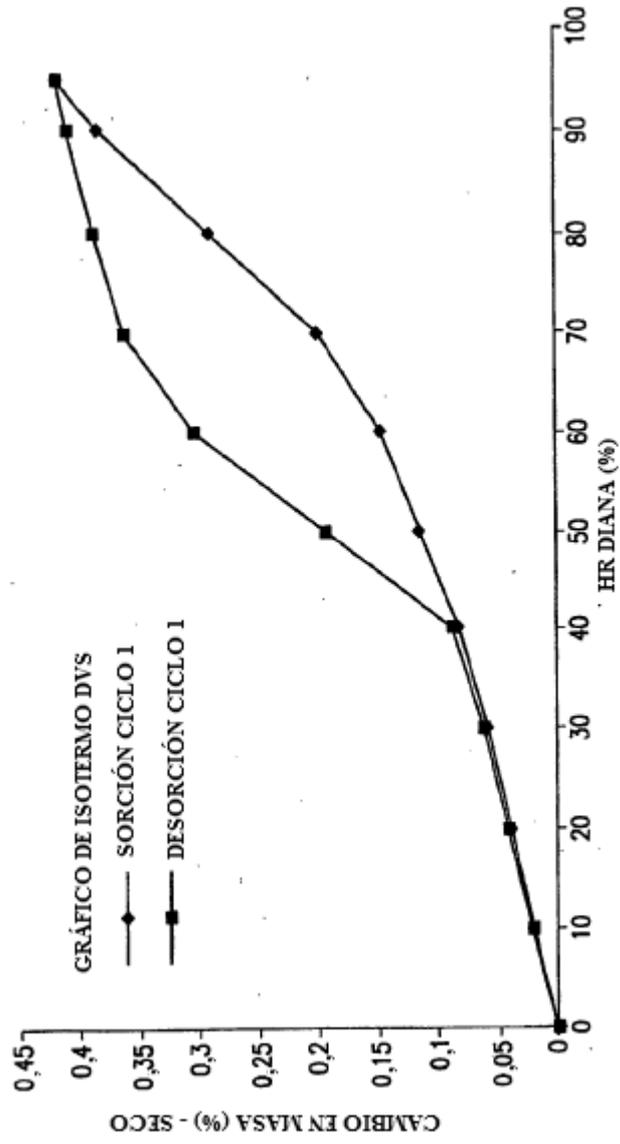


FIG.4

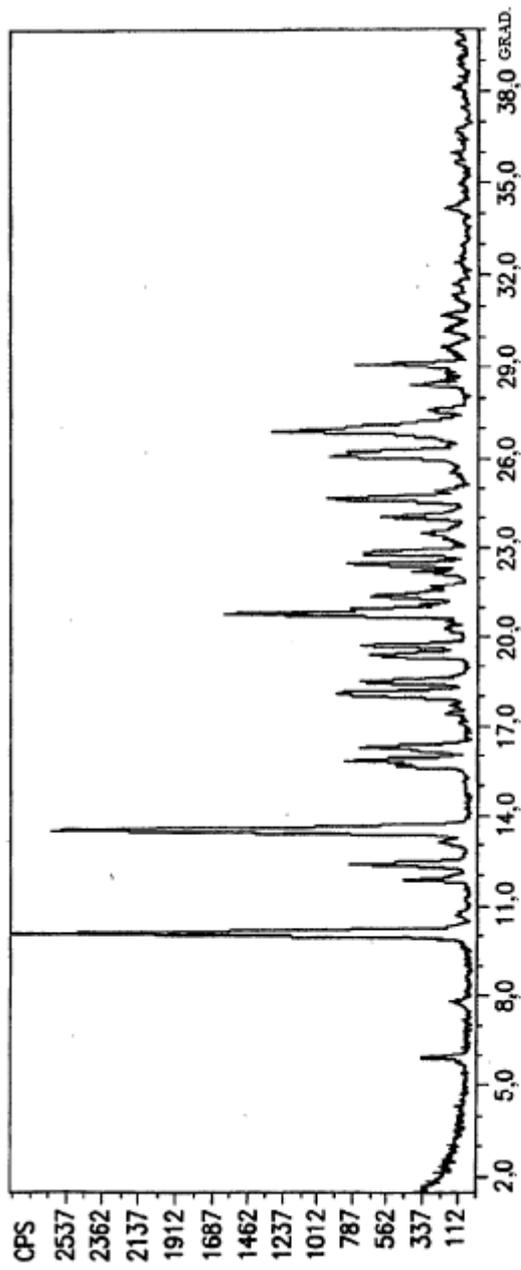


FIG.5

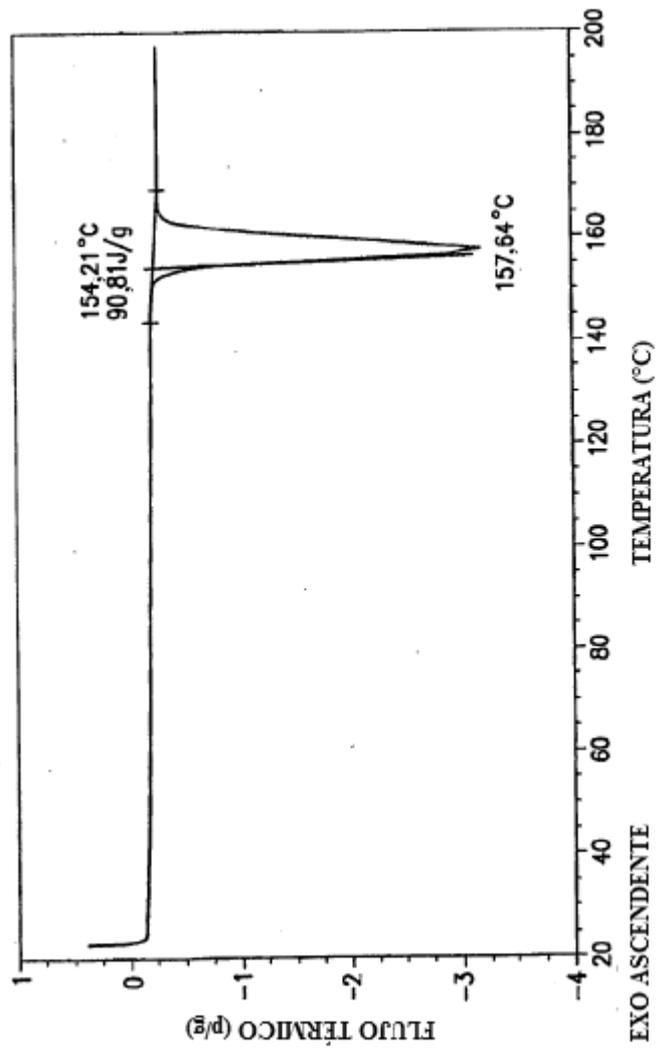


FIG.6

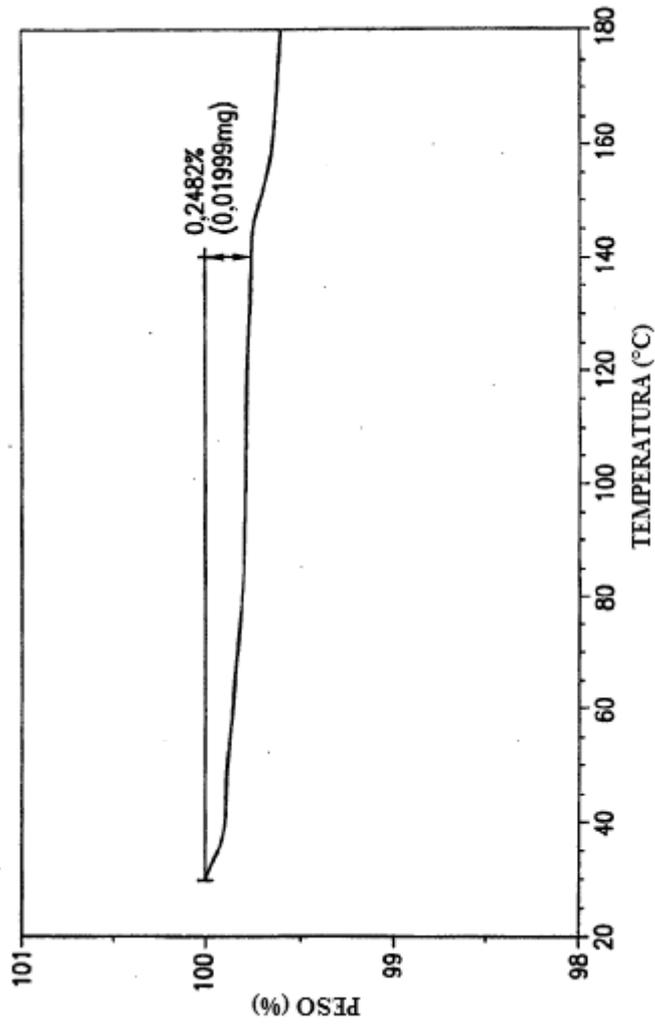
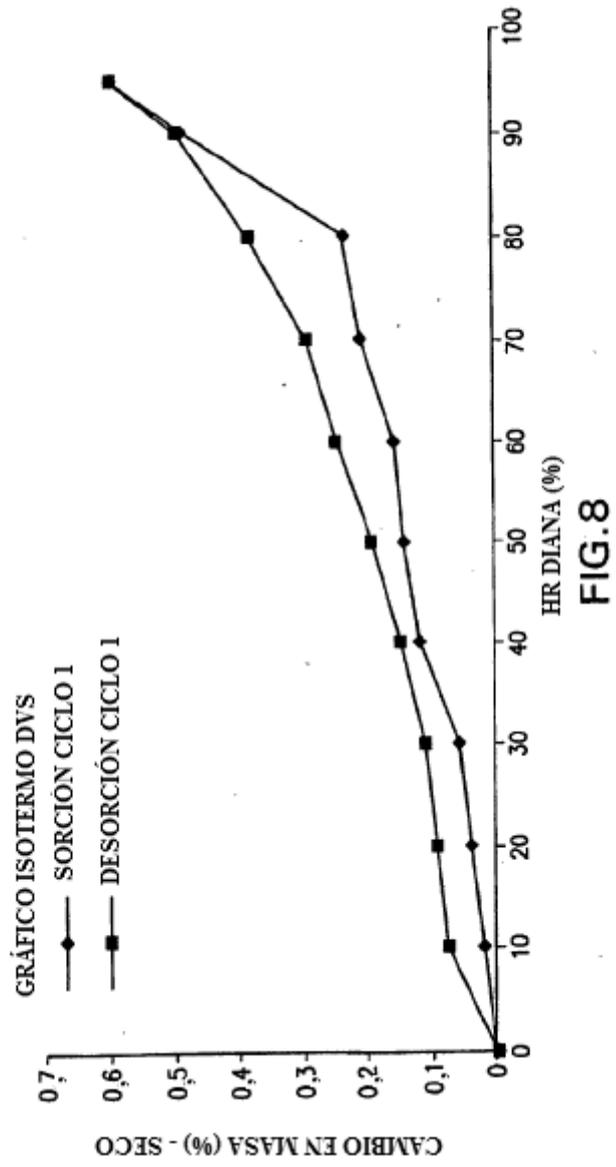


FIG.7



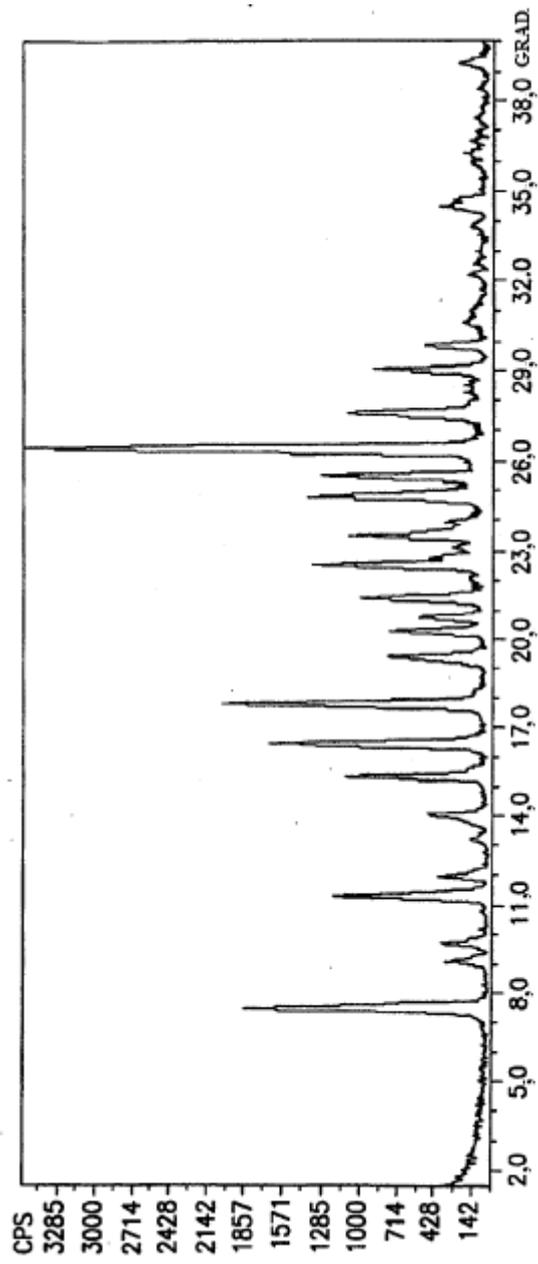


FIG.9

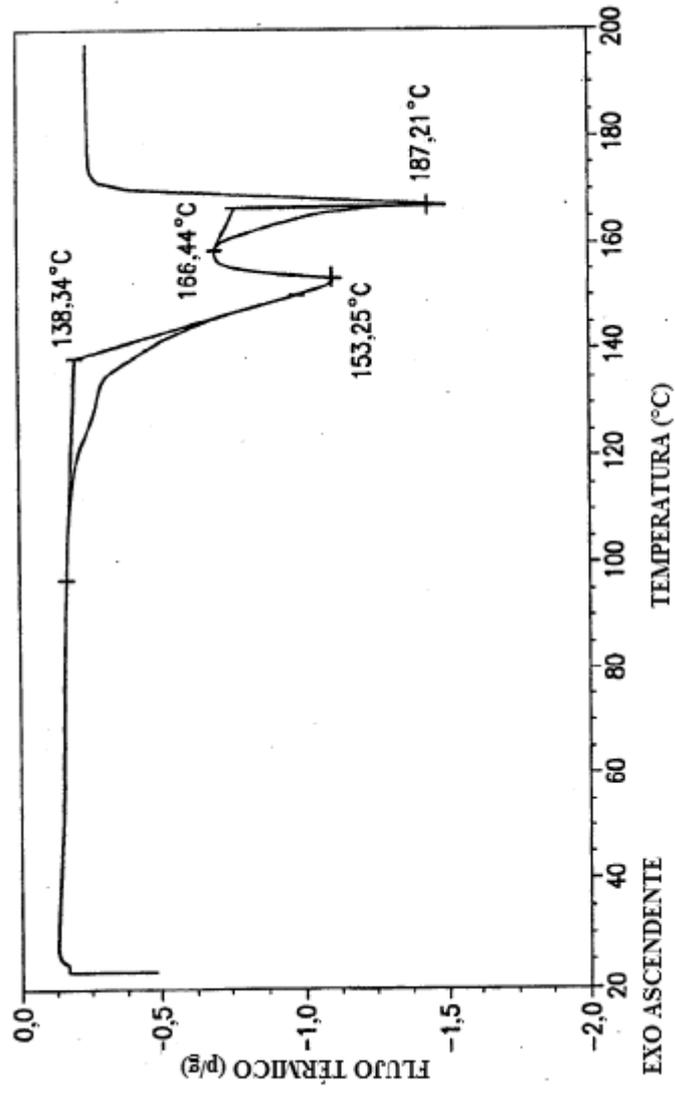


FIG.10

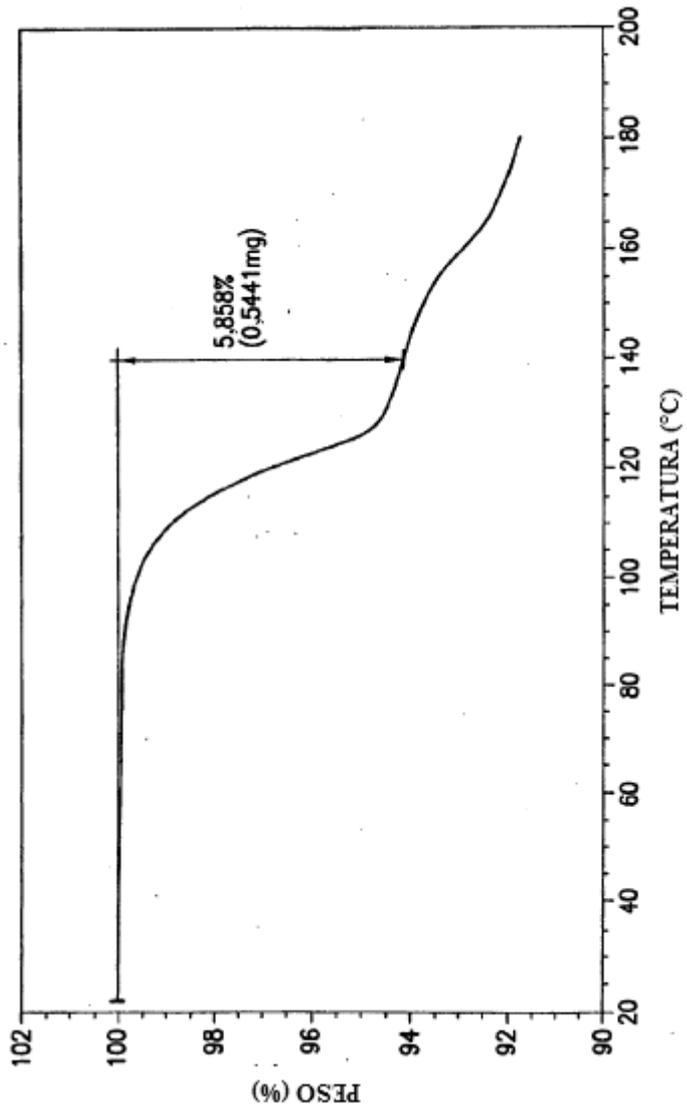


FIG.11

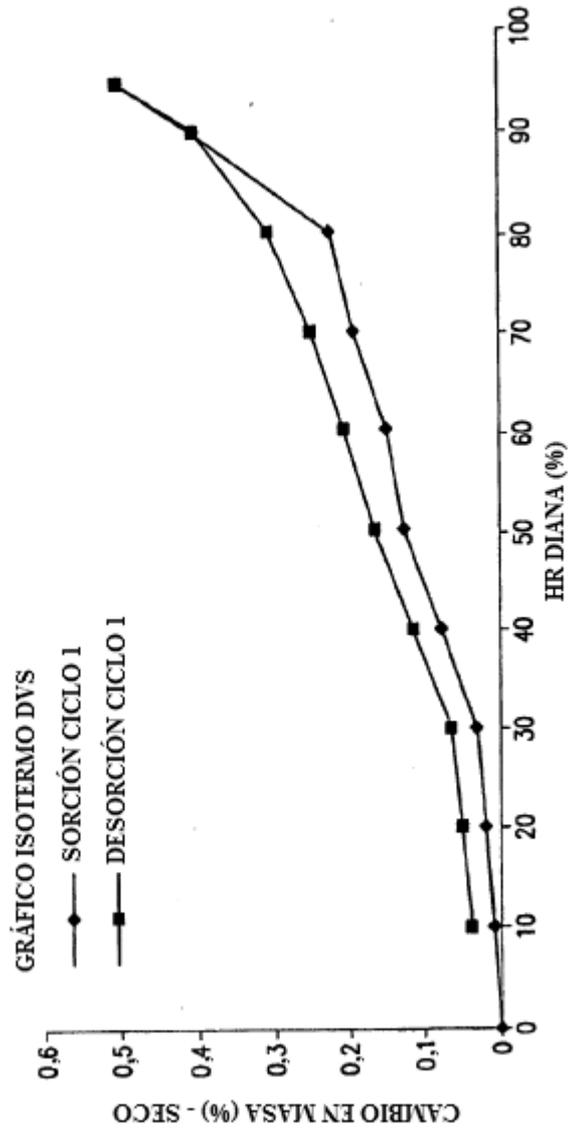


FIG. 12

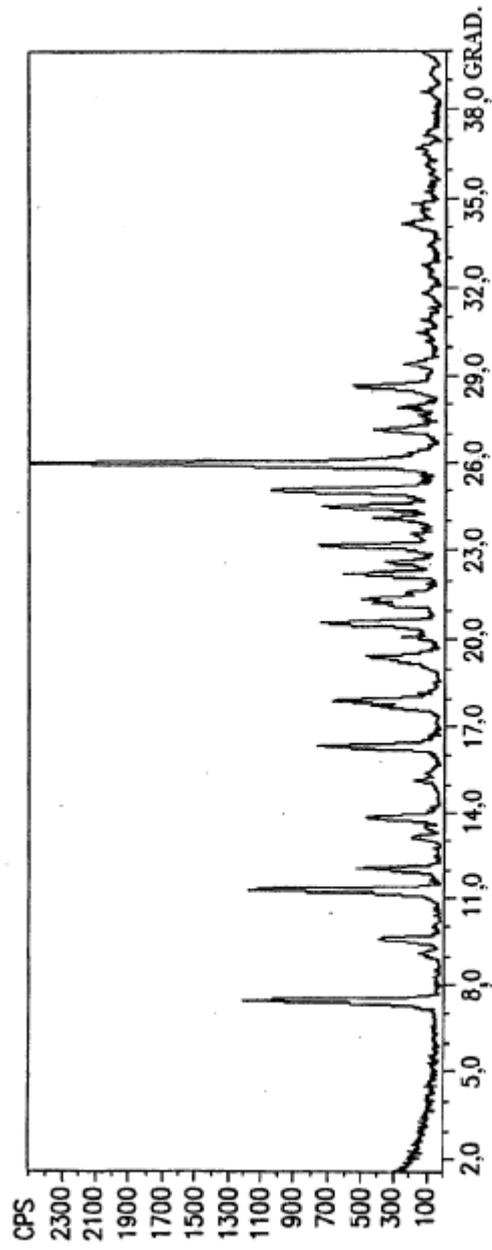


FIG.13

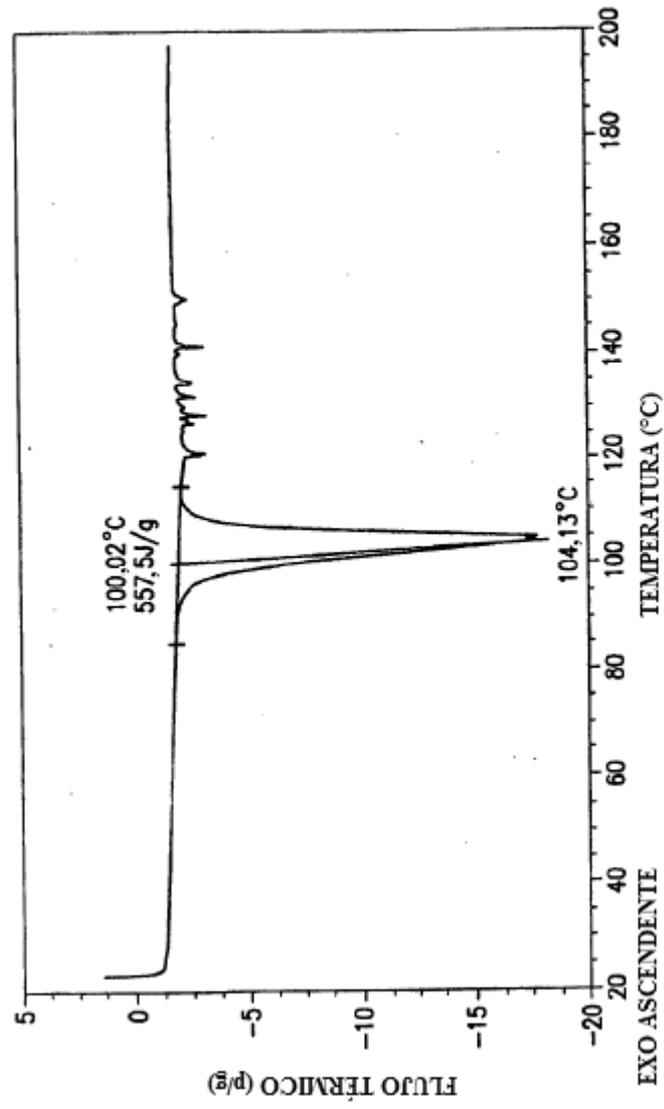


FIG.14

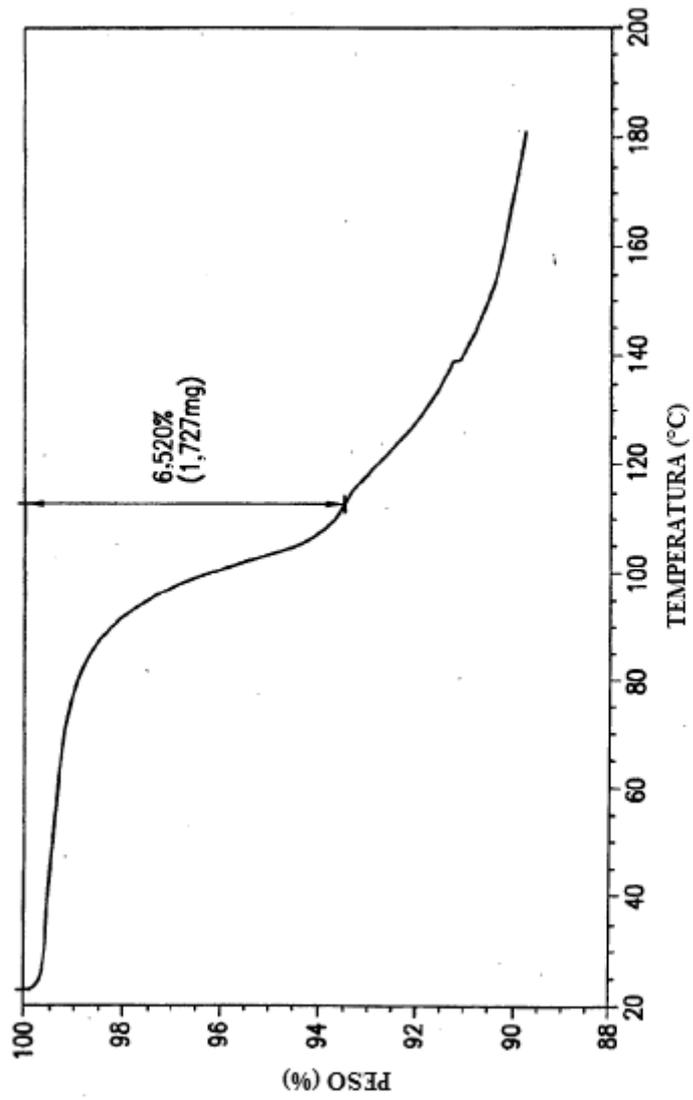


FIG.15

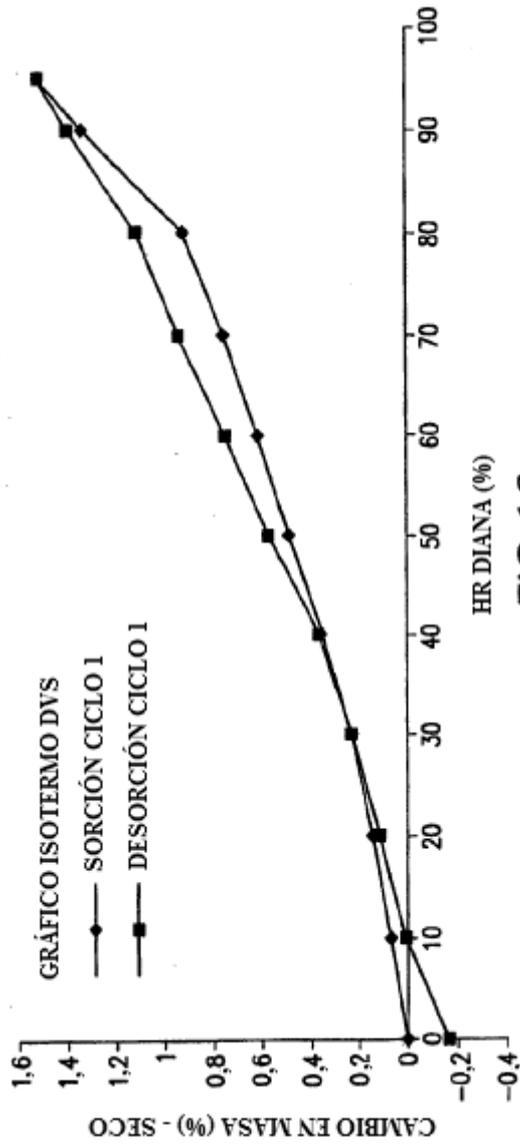


FIG.16

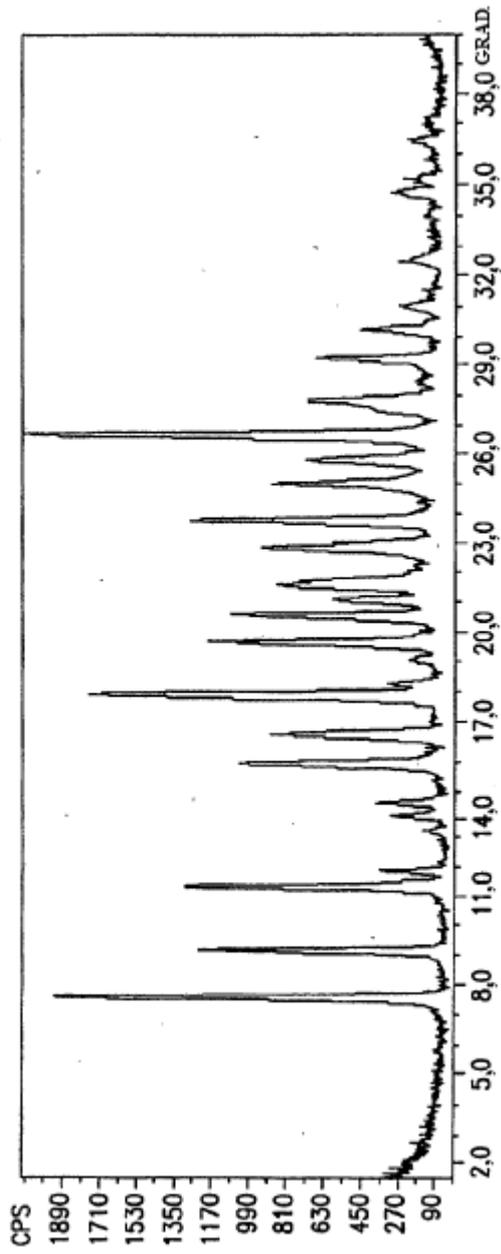


FIG.17

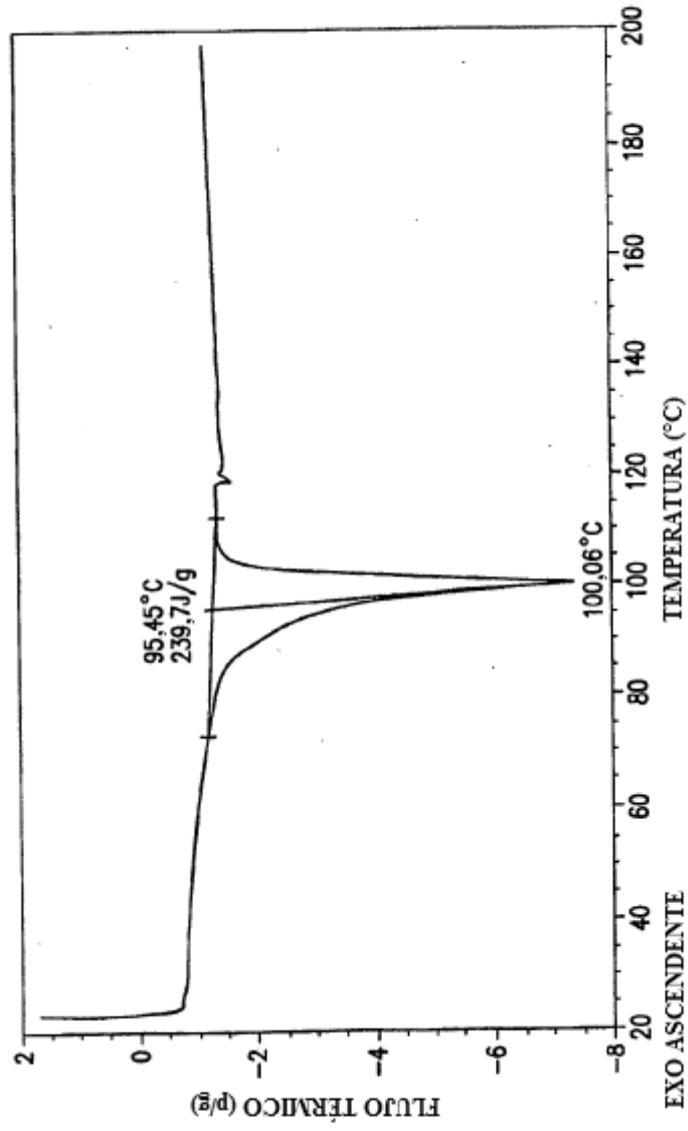


FIG.18

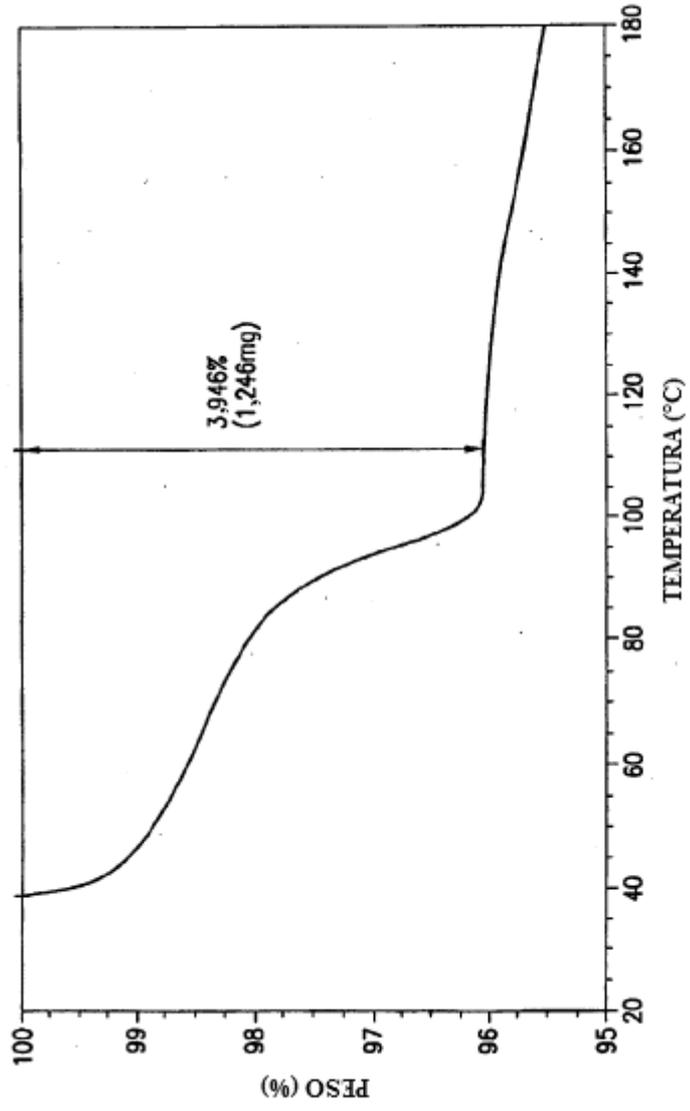


FIG. 19

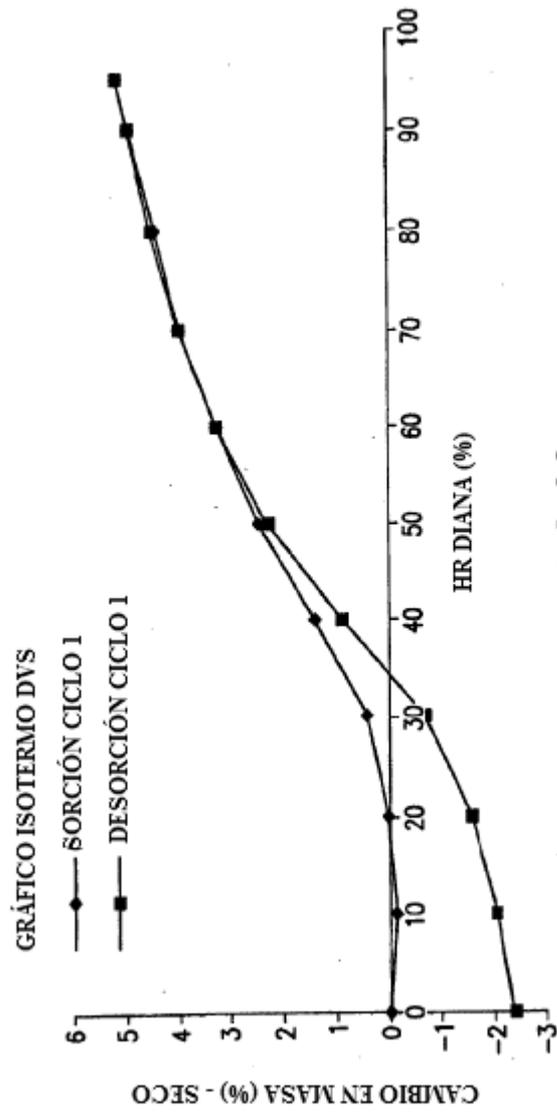


FIG.20

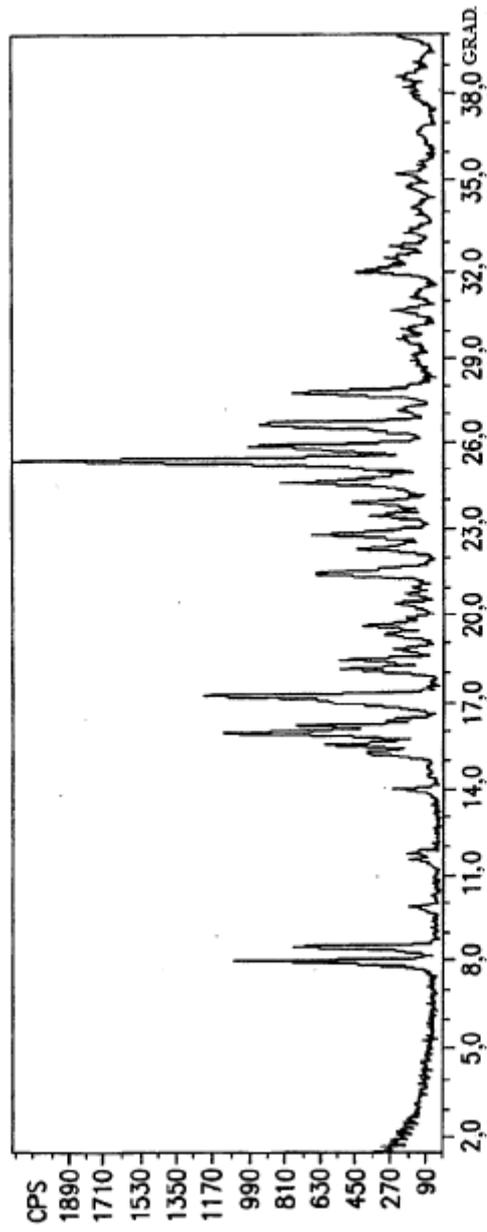


FIG.21

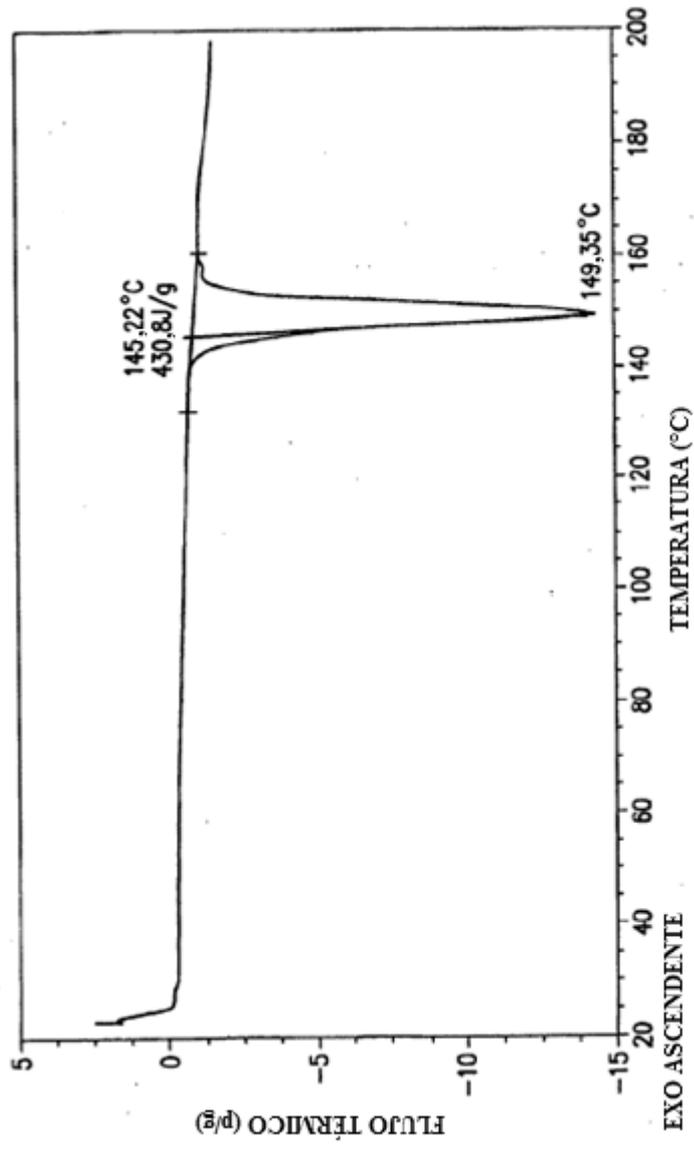


FIG.22

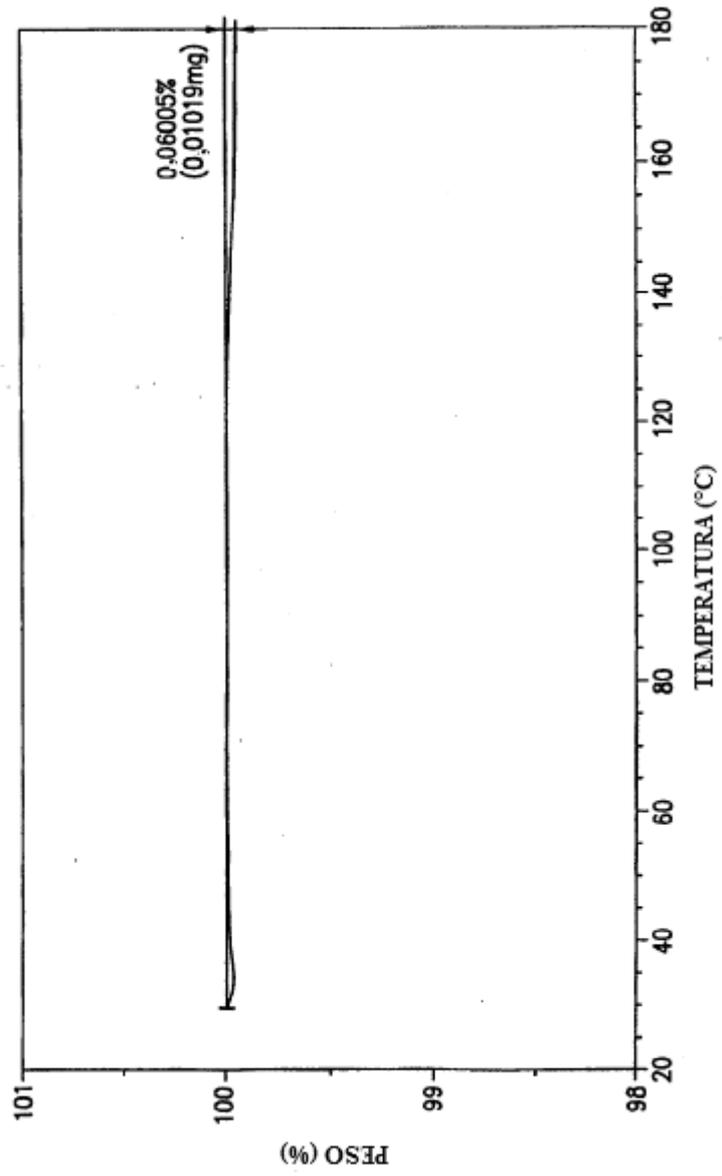


FIG.23

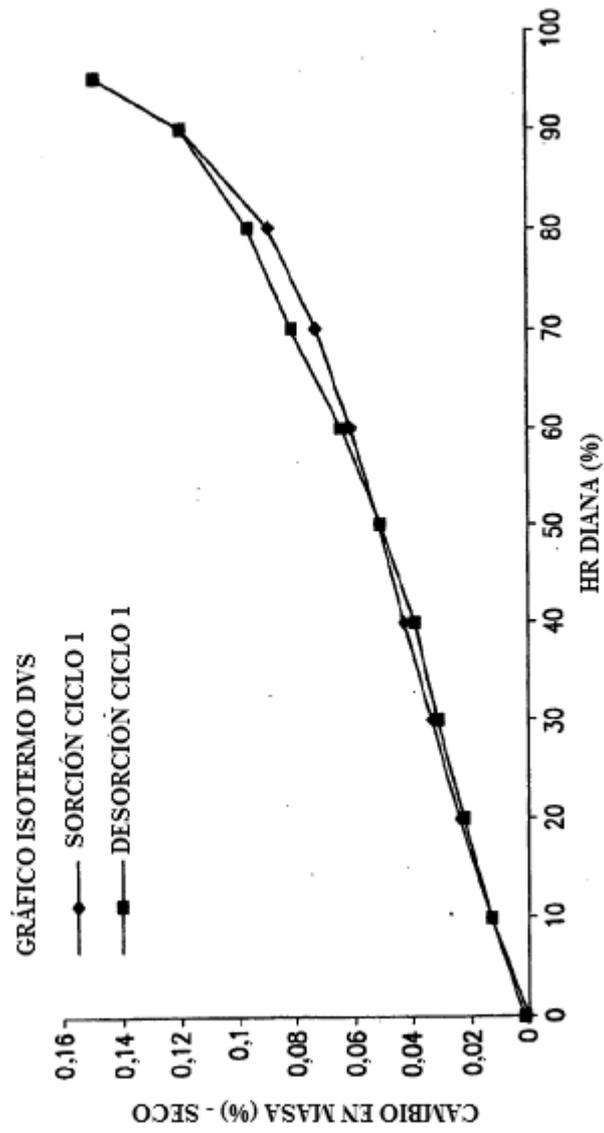


FIG.24

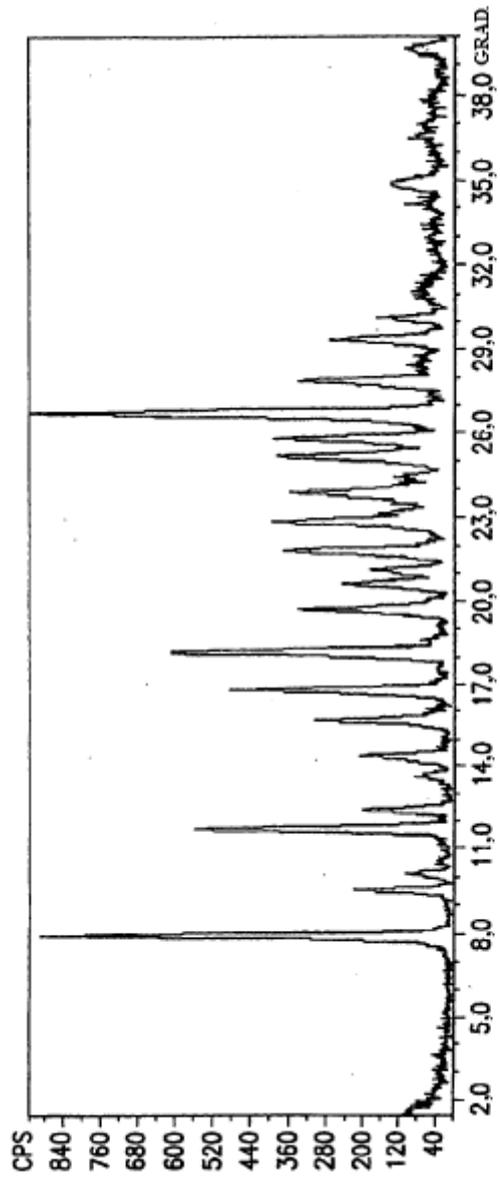


FIG.25

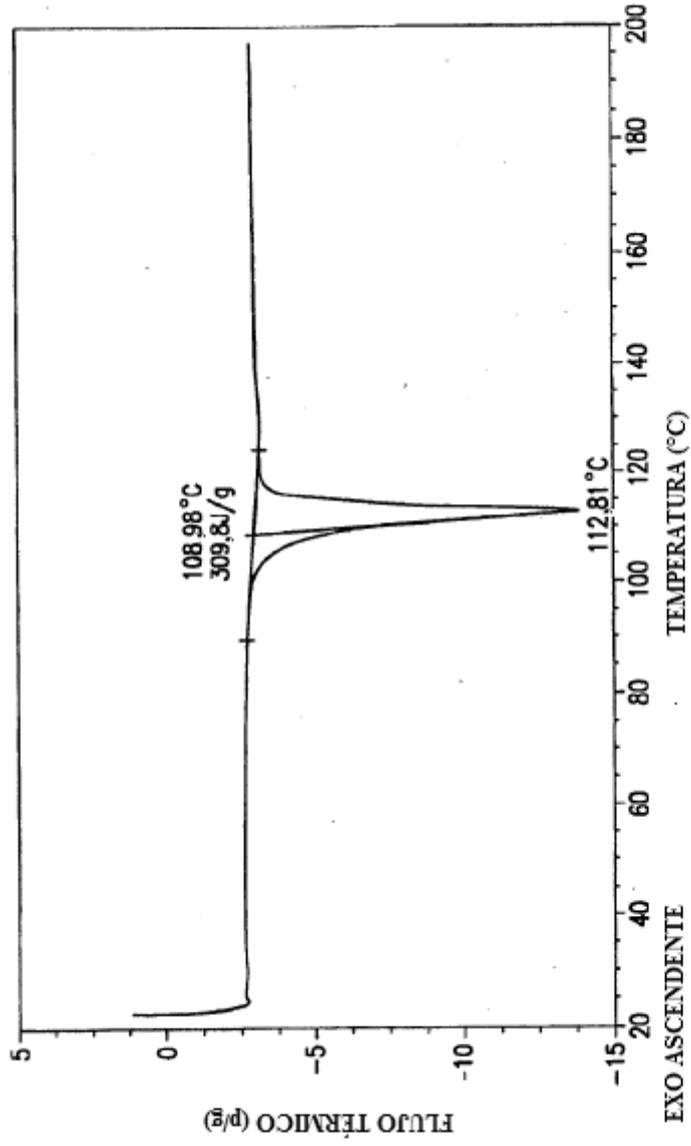


FIG.26

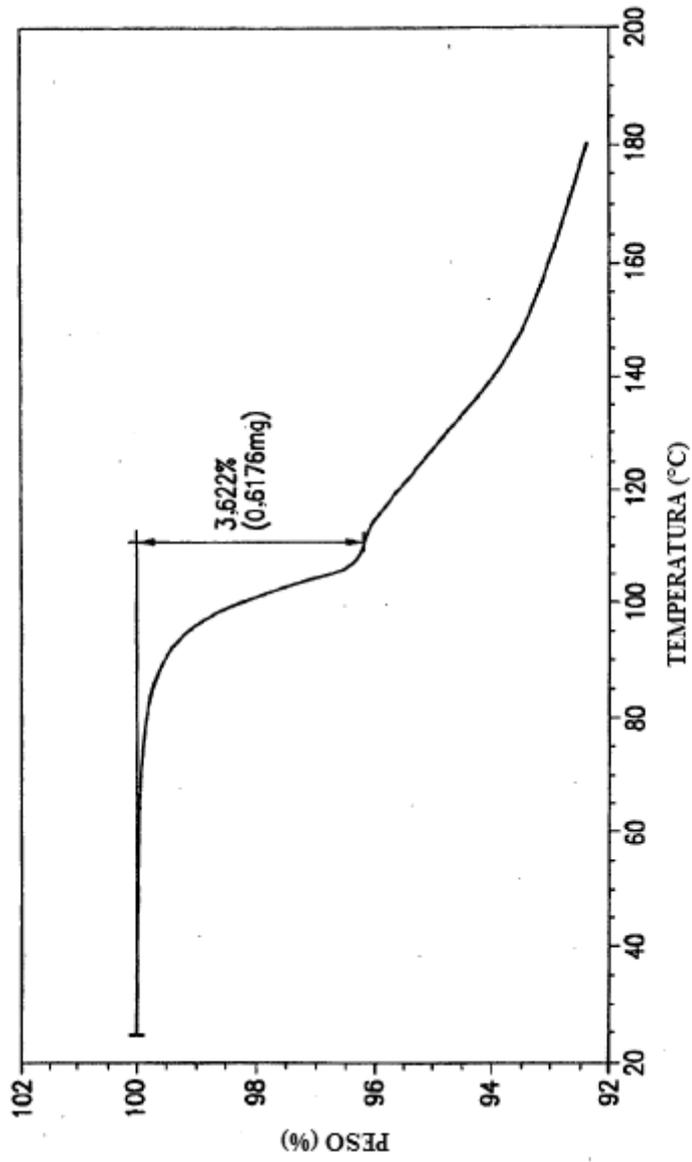


FIG.27

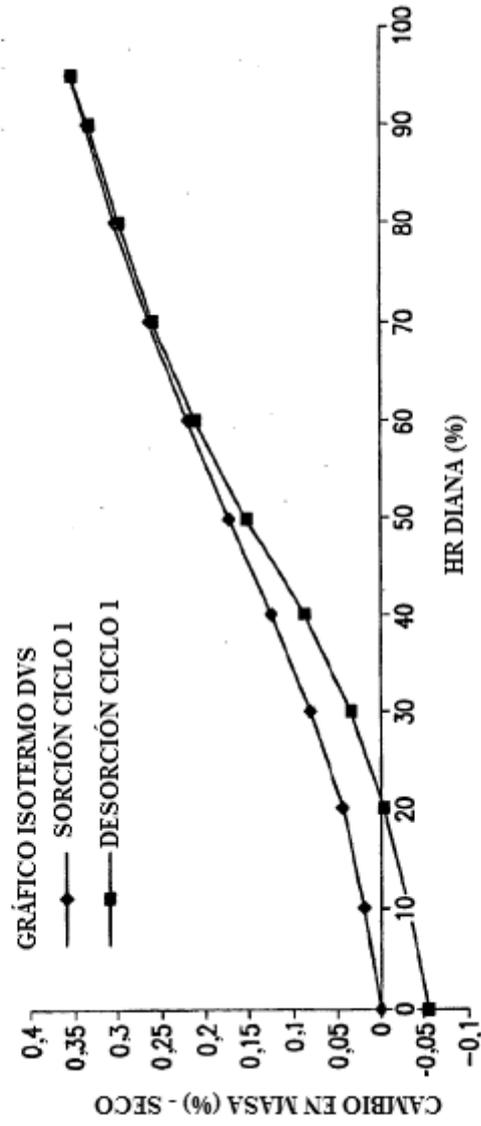


FIG.28

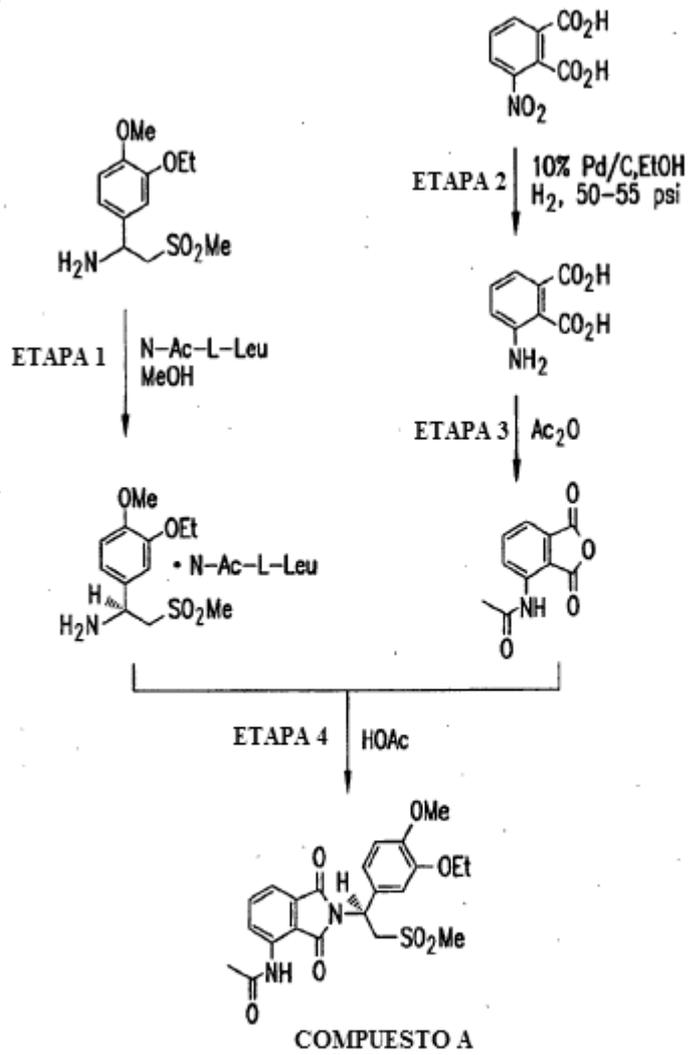


FIG.29

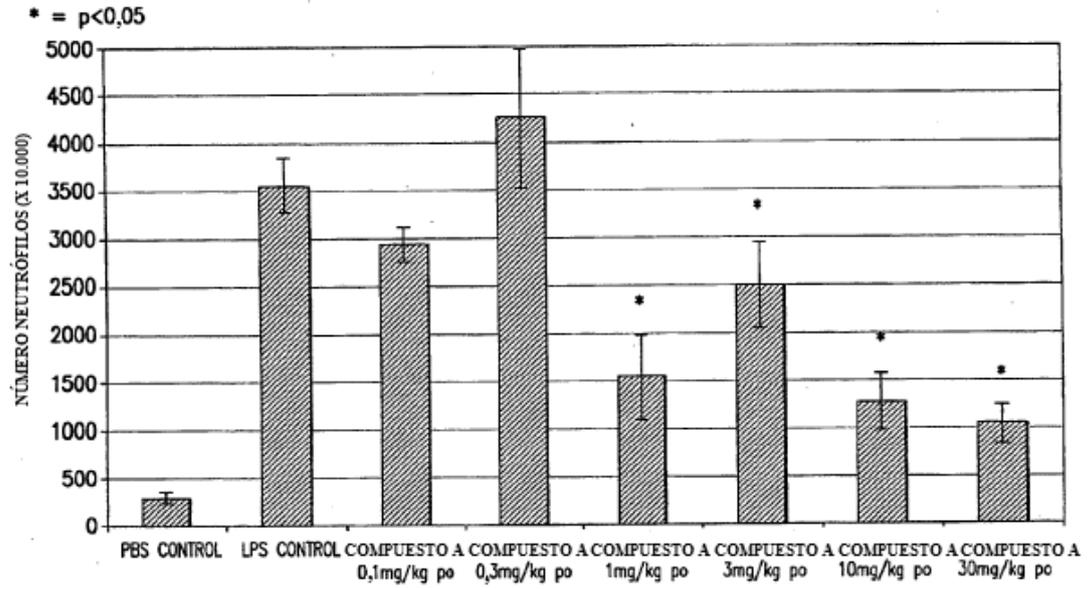


FIG.30

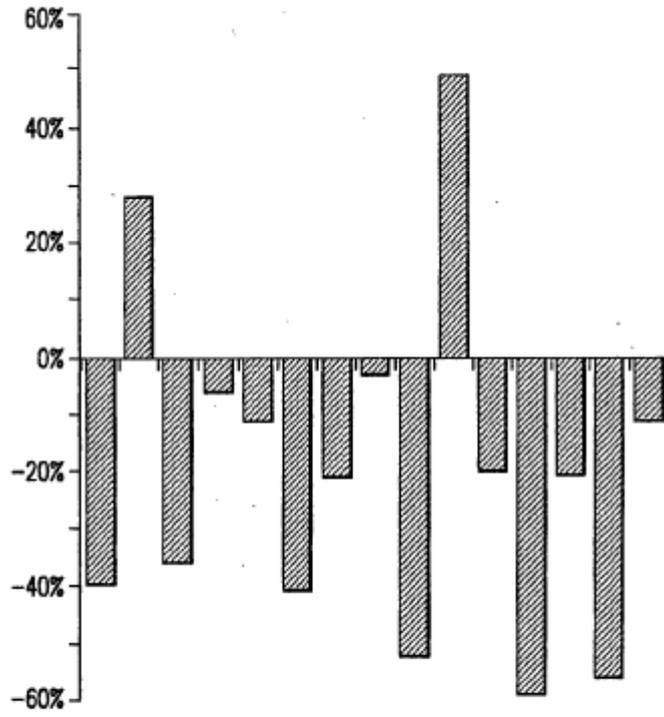


FIG.31

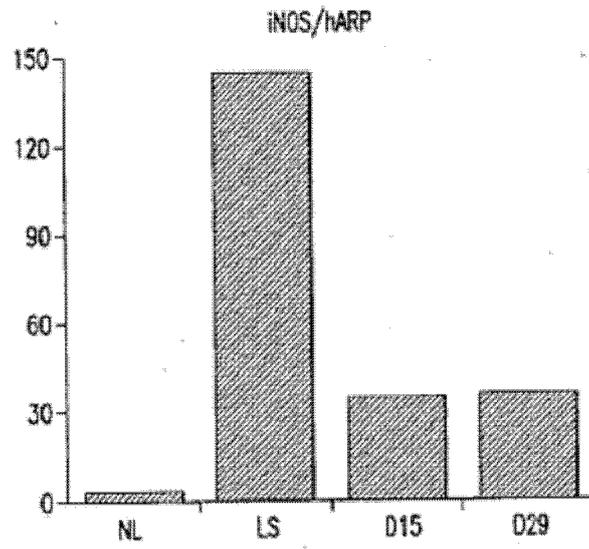


FIG.32

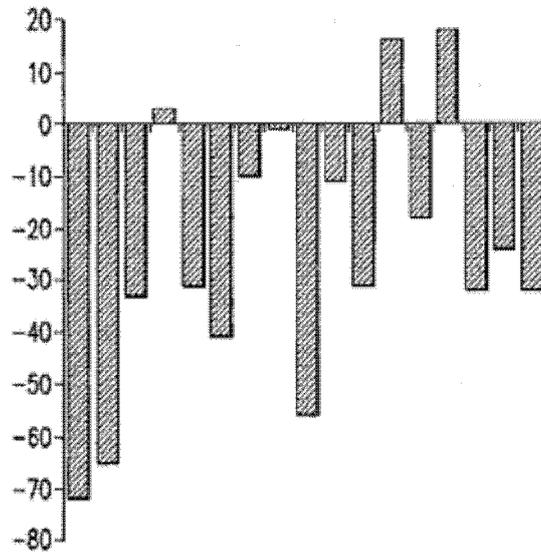


FIG.33