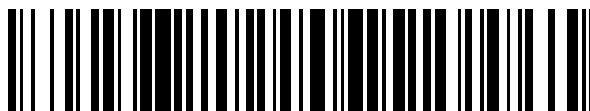


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 850**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/US2011/049838**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO2012030885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11755491 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2611792**

54 Título: **Salas de hidrobromuro de una pirazolilaminoquinazolina**

30 Prioridad:

01.09.2010 US 379291 P

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

27.06.2017

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**GROSS, TIMOTHY, DAVID y
O'DONNELL, PATRICK, B.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 619 850 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

Sales de hidrobromuro de una pirazolilaminoquinazolina

Campo

5 Se proporcionan en la presente memoria sales de hidrobromuro de una pirazolilaminoquinazolina, y composiciones farmacéuticas de las mismas. También se proporciona su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad proliferativa.

Antecedentes

10 La quinasa Janus (JAK) es una familia de tirosina quinasas no receptores intracelulares para la señalización de receptores de citoquinas en la formación de la sangre y respuestas inmunitarias, que está compuesta de la quinasa Janus 1 (JAK1), quinasa Janus 2 (JAK2), quinasa Janus 3 (JAK3), y tirosina quinasa 2 (TYK2) (Yamaoka et al., *Genome Biol.* 2004, 5, 253). Las quinasas JAK están implicadas en trastornos mieloproliferativos, cánceres, incluyendo tumores sólidos y transmitidos por la sangre e inmunodeficiencia (Vainchenker et al., *Sem. Cell Dev. Biol.* 2008, 19, 385-393). Los trastornos de ejemplo incluyen leucemia mieloide crónica (CML), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia eosinofílica crónica (CEL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), y mastocitosis sistémica (SM). Se cree que los trastornos mieloproliferativos surgen bien de mutaciones de ganancia de función de la propia JAK o de la activación por la oncoproteína BCR-ABL, que activa específicamente la ruta de JAK2. Por ejemplo, mutaciones y translocaciones en los genes de JAK que conducen a proteínas JAK constitutivamente activas, están asociadas con una variedad de tumores malignos hematopoyéticos, que incluyen trastornos mieloproliferativos (JAK2), leucemia linfoblástica aguda (JAK2), leucemia mieloide aguda (JAK2, JAK1), leucemia megacarioblástica aguda (JAK2, JAK3) y leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos T (JAK1) (Vainchenker et al., *Sem. Cell Dev. Biol.* 2008, 19, 385-393). En cambio, las mutaciones de pérdida de función de JAK3 y TYK2 conducen a inmunodeficiencia (Vainchenker et al., *Sem. Cell Dev. Biol.* 2008, 19, 385-393). La publicación de patente de EE.UU. n° US 2005/038023 (la publicación 023) describe compuestos inhibidores de la quinasa JAK basados en 4-pirazol-3-ilamino-pirimidinas y quinazolininas. Sin embargo, la publicación 023 no describe o sugiere el (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol o alguna de sus sales. Por lo tanto, son necesarios inhibidores de JAK como agentes terapéuticos para tratar trastornos o enfermedades mediadas por JAK.

Resumen de la descripción

30 Se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la sal de hidrobromuro es cristalina. En otra realización, la sal de hidrobromuro está solvatada. En otra realización más, la sal de hidrobromuro no está solvatada.

35 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria polimorfos de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la sal de hidrobromuro es cristalina. En una realización, la sal de hidrobromuro cristalina no está solvatada. En otra realización, la sal de hidrobromuro cristalina está solvatada.

Se proporciona además en la presente memoria la forma cristalina A de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol. En una realización, la forma cristalina A no está solvatada.

40 En una realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina B de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol.

45 En una realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina C de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol. En una realización, la forma cristalina C está solvatada. En otra realización, el disolvente en la forma cristalina C es tolueno. En otra realización más, la forma cristalina C contiene aproximadamente 0,4 moles de tolueno por mol de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol.

En una realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina D de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol.

50 En una realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina E de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol.

En una realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina F de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica, que comprende una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o

solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F, para usar en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto.

10 En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F, para usar en un método para tratar, prevenir o mejorar una afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK en un sujeto.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F, para usar en un método para inhibir el crecimiento de una célula.

15 En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F, para usar en un método de modulación de la actividad de una quinasa JAK.

Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina A.

La figura 2 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina C.

25 La figura 3 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina E.

La figura 4 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina B.

La figura 5 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina D.

30 La figura 6 representa un difractograma de rayos X de polvo (XRP) de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina F.

Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente memoria, se definen a continuación una serie de términos.

35 En general, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica, química física, bioquímica, biología, farmacología, y otros descritos en la presente memoria, son los conocidos y usados habitualmente en la técnica. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria, en general tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

40 El término “tumor”, “neoplasia” y “trastorno o enfermedad neoplásica” se usan de forma intercambiable en la presente memoria, y se entiende que se refieren a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que produce daño (es decir, incomodidad o menor esperanza de vida) a los organismos multicelulares. En algunas realizaciones, un tumor puede ser benigno (no invasivo) o maligno (invasivo).

45 El término “cáncer” se entiende que se refiere a una neoplasia maligna, que se caracteriza por la proliferación celular no controlada donde las células han perdido sus controles reguladores normales que de lo contrario gobernarían la velocidad de crecimiento celular. Estas células que se dividen, no reguladas, se pueden extender por todo el cuerpo e invadir los tejidos normales en un proceso denominado “metástasis”.

50 El término “sujeto” se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a un primate (p. ej., ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable en la presente memoria con respecto, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos “tratar”, “trata” y “tratamiento” se entiende que incluyen aliviar o eliminar un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la o las causas del propio trastorno, enfermedad o afección.

5 Los términos “prevenir”, “previene” y “prevención” se entiende que incluyen un método de retrasar y/o impedir el inicio de un trastorno, enfermedad o afección, y/o los síntomas que acompañan; impedir que un sujeto adquiriera el trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

10 La expresión “poner en contacto” o “contacto” se entiende que se refiere a poner juntos un agente terapéutico y célula o tejido de modo que tenga lugar un efecto fisiológico y/o químico como resultado de dicho contacto. El contacto puede tener lugar in vitro, ex vivo o in vivo. En una realización, se pone en contacto un agente terapéutico con una célula en un cultivo celular (in vitro) para determinar el efecto de un agente terapéutico en la célula. En otra realización, el contacto de un agente terapéutico con una célula o tejido incluye la administración de un agente terapéutico a un sujeto que tiene la célula o tejido que se va a poner en contacto.

15 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, aliviar en alguna medida, uno o más síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se va a tratar. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para producir una respuesta biológica o médica de una molécula biológica (p. ej., una proteína, enzima ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando un investigador, veterinario, médico o especialista clínico.

20 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable”, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o carga sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6^a ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3^a ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; y *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

30 El término “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o intervalo dado.

35 Las expresiones “principio activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto que se administra solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente memoria, “principio activo” y “sustancia activa” pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

40 El término “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto, una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

45 El término “solvato” se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, p. e., un compuesto proporcionado en la presente memoria, y una o más moléculas de un disolvente, que está presente en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En algunas realizaciones, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en una forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, pero no se limitan a hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

50 La expresión “que se encuentra de forma natural” o “natural” cuando se usa en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedantes, y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y no están manipuladas por el hombre. Igualmente, “que no se encuentra de forma natural” o “no natural” se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido modificado estructuralmente o sintetizado por el hombre.

55 El término “JAK” u “otra quinasa más” (del inglés, *Just Another Kinase*) se refiere a una quinasa Janus o una de sus variantes, que incluyen, pero no se limitan a quinasa Janus 1 (JAK1), quinasa Janus 2 (JAK2), quinasa Janus 3 (JAK3), y tirosina quinasa 2 (TYK2). Las variantes de JAK incluyen proteínas sustancialmente homólogas a una JAK

natural, es decir, proteínas que tienen uno o más eliminaciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se encuentran de forma natural o no naturales (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de JAK), comparado con la secuencia de aminoácidos de JAK natural. La secuencia de aminoácidos de una variante de JAK es al menos aproximadamente 80% idéntica, al menos aproximadamente 90% idéntica o al menos aproximadamente 95% idéntica a una JAK natural.

Las expresiones “afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK” y “una afección, trastorno o enfermedad mediadas por JAK” se refieren a una afección, trastorno o enfermedad caracterizada por la actividad de JAK anómala o desregulada, p. ej., mayor que la normal. La actividad funcional de JAK anómala puede surgir como resultado del exceso de expresión de JAK en células, expresión de JAK en células que normalmente no expresan JAK, o desregulación debida a activación constitutiva, causada, por ejemplo, por mutación en JAK. Una afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK puede ser mediada completa o parcialmente por la actividad de JAK inapropiada. En particular, una afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es una en la que la modulación de una actividad de JAK produce algún efecto en la afección, trastorno o enfermedad subyacente, p. ej., un inhibidor de JAK produce alguna mejora en al menos algunos de los pacientes que se tratan.

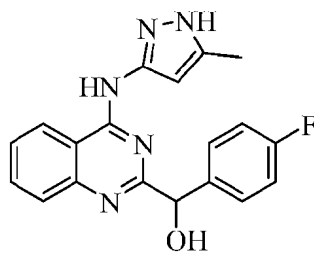
Salas de hidrobromuro de pirazolilaminoquinazolina

La selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico es compleja, dado que diferentes formas sólidas del mismo compuesto farmacéutico pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas, que pueden afectar a la capacidad de procesamiento, estabilidad y/o biodisponibilidad del compuesto farmacéutico. Las potenciales formas sólidas farmacéuticas incluyen formas sólidas amorfas y cristalinas. Las formas sólidas amorfas se caracterizan por una falta de orden estructural de largo alcance, mientras que las formas sólidas cristalinas se caracterizan por periodicidad estructural. Las formas sólidas amorfas se seleccionan a veces debido a sus perfiles de disolución potenciados, mientras que los sólidos cristalinos se seleccionan a veces debido a su estabilidad física y/o química (Vippagunta et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2001, 48, 3-26; Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2001, 48, 27-42).

Sean amorfas o cristalinas, las potenciales formas sólidas de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Un sólido de un solo componente consiste en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede venir del fenómeno de polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (Byrn et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, SSCI, West Lafayette, 1999). La importancia del polimorfismo en el desarrollo farmacéutico y descubrimiento de fármacos se acentuó por el desarrollo de ritonavir, un inhibidor de proteasa de VIH que se formuló en forma de cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después de que se lanzara el producto, la precipitación imprevista de un nuevo polimorfismo menos soluble en la formulación, requirió la retirada del producto del mercado hasta que se pudiera desarrollar una formulación más consistente (Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.* 2000, 4, 413-417).

La diversidad adicional entre las potenciales formas sólidas de un compuesto farmacéutico puede venir de la posibilidad de sólidos de múltiples componentes. Los ejemplos de sólidos de múltiples componentes de un compuesto farmacéutico incluyen, pero no se limitan a sólidos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto farmacéutico; y sólidos de solvatos, hidratos, cocrystalos y clatratos farmacéuticamente aceptables del compuesto farmacéutico y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, las formas cristalinas de múltiples componentes también pueden ser susceptibles de polimorfismo, en donde una composición de múltiples componentes dada puede existir en más de una disposición cristalina tridimensional. El descubrimiento de formas sólidas para un compuesto farmacéutico dado es importante en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, eficaz, estable y comercializable.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, que tiene la estructura de fórmula I:



(I)

El compuesto de fórmula I se ha identificado como un inhibidor de la quinasa JAK y se puede preparar según la solicitud de EE.UU. nº 12/714,323, presentada el 26 de febrero de 2010, publicada como US 2010/0317659 el 16 de diciembre de 2010.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente memoria, la expresión "sal de hidrobromuro" se usa de forma intercambiable con la expresión "sal de ácido bromhídrico".

- 5 En una realización, la sal de hidrobromuro no está solvatada. En otra realización, la sal de hidrobromuro está solvatada. En una realización, el disolvente es tolueno.

En algunas realizaciones, la relación molar del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol frente al ácido bromhídrico en la sal proporcionada en la presente memoria, incluyendo sus hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1, o de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05. En algunas realizaciones, la relación molar de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol frente al ácido bromhídrico en la sal proporcionada en la presente memoria, incluyendo sus hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, es aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 0,95, aproximadamente 1, aproximadamente 1,05, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,8, aproximadamente 2, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,8, o aproximadamente 3. En algunas realizaciones, la relación molar de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol frente al ácido bromhídrico en la sal proporcionada en la presente memoria, incluyendo sus hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, es aproximadamente 1.

En una realización, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, comprende aproximadamente un equivalente molar de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol y aproximadamente un equivalente molar de ácido bromhídrico.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tiene una pureza de al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 98,5%, al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99,2%, al menos aproximadamente 99,4%, al menos aproximadamente 99,5%, al menos aproximadamente 99,6%, al menos aproximadamente 99,7%, al menos aproximadamente 99,8%, o al menos aproximadamente 99,9%. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tiene una pureza de aproximadamente 95%-99,9%, aproximadamente 96%-99,9%, aproximadamente 97%-99,9%, aproximadamente 98%-99,9%, aproximadamente 98,5%-99,9%, aproximadamente 99%-99,9%, aproximadamente 99,2%-99,9%, aproximadamente 99,4%-99,9%, aproximadamente 99,5%-99,9%, aproximadamente 99,6%-99,9%, aproximadamente 99,7%-99,9%, aproximadamente 99,8%-99,9%, o aproximadamente 99,9%. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, tiene una pureza de aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,2%, aproximadamente 99,4%, aproximadamente 99,5%, aproximadamente 99,6%, aproximadamente 99,7%, aproximadamente 99,8%, o aproximadamente 99,9%.

En una realización, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, es una forma amorfa. En otra realización, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, es una forma cristalina.

A. Forma A

En una realización, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, es una forma cristalina A. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la figura 1. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene uno o más picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 7,5, 10,8 y 14,8°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 7,5, 10,8 y 14,8°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene un pico de difracción de XRP característico en el ángulo dos-theta de aproximadamente 7,5, 9,3, 10,8, 11,3, 13,3, 14,0, 14,6, 14,8, 15,9, 18,1, 22,1, 22,7, 26,4 o 29,3°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene picos de difracción de XRP característicos en ángulos dos-theta de aproximadamente 7,5, 9,3, 10,8, 11,3, 13,3, 14,0, 14,6, 14,8, 15,9, 18,1, 22,1, 22,7, 26,4 y 29,3°.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene una endoterma con una temperatura del pico de aproximadamente 274°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A muestra una pérdida de

- 5 peso no mayor de aproximadamente 1%, no mayor de aproximadamente 0,9%, no mayor de aproximadamente 0,8%, no mayor de aproximadamente 0,7%, no mayor de aproximadamente 0,6%, no mayor de aproximadamente 0,5%, no mayor de aproximadamente 0,4%, no mayor de aproximadamente 0,3%, no mayor de aproximadamente 0,2%, o no mayor de aproximadamente 0,1%, entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 114°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta aproximadamente 0,4% de pérdida de peso entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 114°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta una pérdida de peso no mayor de aproximadamente 1%, no mayor de aproximadamente 0,9%, no mayor de aproximadamente 0,8%, no mayor de aproximadamente 0,7%, no mayor de aproximadamente 0,6%, no mayor de aproximadamente 0,5%, no mayor de aproximadamente 0,4%, no mayor de aproximadamente 0,3%, no mayor de aproximadamente 0,2%, o no mayor de aproximadamente 0,1%, entre aproximadamente 142°C y aproximadamente 218°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta aproximadamente 0,3% de pérdida de peso entre aproximadamente 142°C y aproximadamente 218°C en un termograma termogravimétrico.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A no es higroscópica, p. ej., presenta una ganancia de masa menor de aproximadamente 2% cuando se somete a un aumento en la humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 80% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta una pérdida de peso no mayor que aproximadamente 0,6%, no mayor que aproximadamente 0,5%, no mayor que aproximadamente 0,4%, no mayor que aproximadamente 0,3%, no mayor que aproximadamente 0,2%, o no mayor que aproximadamente 0,1%, tras equilibrio a aproximadamente 5% de HR. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta aproximadamente 0,3% de pérdida de peso tras equilibrio a aproximadamente 5% de HR. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta una ganancia de peso no mayor que aproximadamente 5%, no mayor que aproximadamente 4%, no mayor que aproximadamente 3%, no mayor que aproximadamente 2%, no mayor que aproximadamente 1%, no mayor que aproximadamente 0,8%, no mayor que aproximadamente 0,6%, no mayor que aproximadamente 0,4%, no mayor que aproximadamente 0,2%, o no mayor que aproximadamente 0,1%, en respuesta a un aumento en la humedad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta aproximadamente 1% de ganancia de peso en respuesta a un aumento en la humedad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta una pérdida de peso no mayor que aproximadamente 5%, no mayor que aproximadamente 4%, no mayor que aproximadamente 3%, no mayor que aproximadamente 2%, no mayor que aproximadamente 1%, no mayor que aproximadamente 0,8%, no mayor que aproximadamente 0,6%, no mayor que aproximadamente 0,4%, no mayor que aproximadamente 0,2%, o no mayor que aproximadamente 0,1%, en respuesta a una disminución en la humedad de aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta aproximadamente 1% de pérdida de peso en respuesta a una disminución en la humedad de aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de humedad relativa a 25°C.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40 En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A presenta características convenientes para la síntesis, procesamiento y/o fabricación de un fármaco que contiene la sal de hidrobromuro. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene un perfil de estabilidad ventajoso, que es una característica importante para el procesamiento y fabricación del fármaco. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A es estable tras compresión.
- 45 En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma A es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma A carece de otras formas sólidas, p. ej., amorfa y formas cristalinas B, C, D, E o F. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma A no es menor de aproximadamente 95%, no menor de aproximadamente 96%, no menor de aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, no menor de aproximadamente 98,5%, no menor de aproximadamente 99%, no menor de aproximadamente 99,5%, o no menor de aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma A es aproximadamente 95%-99,8%, aproximadamente 96%-99,8%, aproximadamente 97%-99,8%, aproximadamente 98%-99,8%, aproximadamente 98,5%-99,8%, aproximadamente 99%-99,8%, aproximadamente 99,5%-99,8% o aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma A es aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,5% o aproximadamente 99,8%.
- 50
- 55 En una realización, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 9,8 \text{ \AA}$, $c = 12,6 \text{ \AA}$, $\alpha = 77^\circ$, $\beta = 73^\circ$ y $\gamma = 84^\circ$. En otra realización, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,55 \text{ \AA}$, $b = 9,75 \text{ \AA}$, $c = 12,61 \text{ \AA}$, $\alpha = 77,3^\circ$, $\beta = 72,7^\circ$ y $\gamma = 84,0^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,554 \text{ \AA}$, $b = 9,753 \text{ \AA}$, $c = 12,610 \text{ \AA}$, $\alpha = 77,32^\circ$, $\beta = 72,71^\circ$ y $\gamma = 83,96^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene una celda unidad de un grupo espacial P_1 . En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene una celda unidad de un grupo espacial P_{-1} . En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene un volumen de aproximadamente 979 \AA^3 /celda. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma A tiene un valor V/Z de aproximadamente 490 \AA^3 /fórmula unidad. En otra realización más,
- 60

la sal de hidrobromuro en la forma A tiene una densidad de aproximadamente 1,46 g/cm³.

B. Forma B

En otra realización, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol está en la forma cristalina B. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma B tiene uno o más picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 4,9, 6,7 y 18,6°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma B tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos 2θ de aproximadamente 4,9, 6,7 y 18,6°, o como se muestra sustancialmente en la figura 4.

C. Forma C

En otra realización más, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol está en la forma cristalina C.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene uno o más picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 6,6 y 18,4°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta de aproximadamente 6,6 y 18,4°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un pico de difracción de XRP característico en un ángulo dos-theta de aproximadamente 6,6, 11,9, 13,5, 15,2, 15,4, 17,5, 17,7, 18,2, 18,4, 19,3, 19,8, 20,0, 20,3, 22,3, 24,6, 25,5, 27,0, 27,3 o 27,8°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos 2θ de aproximadamente 6,6, 11,9, 13,5, 15,2, 15,4, 17,5, 17,7, 18,2, 18,4, 19,3, 19,8, 20,0, 20,3, 22,3, 24,6, 25,5, 27,0, 27,3 y 27,8°.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene una endoterma con una temperatura del pico de aproximadamente 222°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene una endoterma con una temperatura del pico de aproximadamente 273°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C presenta una pérdida de peso no mayor de aproximadamente 20%, no mayor de aproximadamente 18%, no mayor de aproximadamente 16%, no mayor de aproximadamente 14%, no mayor de aproximadamente 12%, no mayor de aproximadamente 10%, no mayor de aproximadamente 8%, no mayor de aproximadamente 6%, no mayor de aproximadamente 4%, o no mayor de aproximadamente 2%, entre aproximadamente 132°C y aproximadamente 253°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C presenta aproximadamente 10% de pérdida de peso entre aproximadamente 132°C y aproximadamente 253°C en un termograma termogravimétrico.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C presenta características convenientes para la síntesis, procesamiento y/o fabricación de un fármaco que contiene la sal de hidrobromuro. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un perfil de estabilidad ventajoso, que es una característica importante para el procesamiento y fabricación de un fármaco. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C es estable tras compresión.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma C carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., amorfa y las formas cristalinas A, B, D, E o F. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma C no es menor de aproximadamente 95%, no menor de aproximadamente 96%, no menor de aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, no menor de aproximadamente 98,5%, no menor de aproximadamente 99%, no menor de aproximadamente 99,5% o no menor de aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma C es aproximadamente 95%-99,8%, aproximadamente 96%-99,8%, aproximadamente 97%-99,8%, aproximadamente 98%-99,8%, aproximadamente 98,5%-99,8%, aproximadamente 99%-99,8%, aproximadamente 99,5%-99,8% o aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma C es aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,5% o aproximadamente 99,8%.

En una realización, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 9,8 \text{ \AA}$, $c = 14,1 \text{ \AA}$, $\alpha = 107^\circ$, $\beta = 92^\circ$ y $\gamma = 99^\circ$. En otra realización, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,60 \text{ \AA}$, $b = 9,77 \text{ \AA}$, $c = 14,12 \text{ \AA}$, $\alpha = 107,4^\circ$, $\beta = 91,6^\circ$ y $\gamma = 99,0^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 8,602 \text{ \AA}$, $b = 9,767 \text{ \AA}$, $c = 14,118 \text{ \AA}$, $\alpha = 107,44^\circ$, $\beta = 91,55^\circ$ y $\gamma = 98,96^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene una celda unidad de un grupo espacial P₁. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene una celda unidad de un grupo espacial P₋₁. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un volumen de aproximadamente 1114 Å³/celda. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un valor de V/Z de aproximadamente 557 Å³/fórmula unidad. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene una densidad de aproximadamente 1,282 g/cm³.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C es un solvato de una sal de hidrobromuro del 4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C contiene aproximadamente 0,4 moles de tolueno por mol de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene un pico a aproximadamente 2,31, 7,18 o 7,25 ppm en un espectro de ¹H RMN. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma C tiene picos a aproximadamente 2,31, 7,18 y 7,25 ppm en un espectro de ¹H RMN.

D. Forma D

En otra realización más, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol está en la forma cristalina D. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma D tiene uno o más picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 7,4, 10,8 y 14,8°, o sustancialmente como se muestra en la figura 5.

E. Forma E

En otra realización más, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol está en la forma cristalina E.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene uno o más picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta seleccionados de aproximadamente 6,4, 8,0, 11,7 y 19,5°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta de aproximadamente 6,4, 8,0, 11,7 y 19,5°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene un pico de difracción de XRP característico en un ángulo dos-theta de aproximadamente 6,4, 8,0, 11,7, 13,7, 13,8, 15,7, 16,0, 19,5, 20,5, 21,7, 24,8, 25,0, 25,7, 27,1, 28,3 o 29,2°. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene picos de difracción de XRP característicos en los ángulos dos-theta de aproximadamente 6,4, 8,0, 11,7, 13,7, 13,8, 15,7, 16,0, 19,5, 20,5, 21,7, 24,8, 25,0, 25,7, 27,1, 28,3 y 29,2°.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene una endoterma con una temperatura del pico de aproximadamente 2, aproximadamente 76, aproximadamente 174 o aproximadamente 201°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene una exoterma con una temperatura del pico de aproximadamente 186°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta una pérdida de peso no mayor de aproximadamente 20%, no mayor de aproximadamente 18%, no mayor de aproximadamente 16%, no mayor de aproximadamente 14%, no mayor de aproximadamente 12%, no mayor de aproximadamente 10%, no mayor de aproximadamente 8%, no mayor de aproximadamente 6%, no mayor de aproximadamente 4% o no mayor de aproximadamente 2%, entre aproximadamente 26°C y aproximadamente 81°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta aproximadamente 12% de pérdida de peso entre aproximadamente 26°C y aproximadamente 81°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta una pérdida de peso no mayor de aproximadamente 10%, no mayor de aproximadamente 8%, no mayor de aproximadamente 6%, no mayor de aproximadamente 4%, no mayor de aproximadamente 2%, no mayor de aproximadamente 1%, no mayor de aproximadamente 0,8%, no mayor de aproximadamente 0,6%, no mayor de aproximadamente 0,4% o no mayor de aproximadamente 0,2% entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 182°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta aproximadamente 2% de pérdida de peso entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 182°C en un termograma termogravimétrico. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta características convenientes para la síntesis, procesamiento y/o fabricación de un fármaco que contiene la sal de hidrobromuro. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene un perfil de estabilidad ventajoso, que es una característica importante para el procesamiento y fabricación de un fármaco. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E es estable tras compresión.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E no es higroscópica, p. ej., presenta una ganancia de masa menor de aproximadamente 2% cuando se somete a un aumento en la humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 80% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta una ganancia de peso no mayor de aproximadamente 1%, no mayor de aproximadamente 0,8%, no mayor de aproximadamente 0,6%, no mayor de aproximadamente 0,4%, no mayor de aproximadamente 0,2%, o no mayor de aproximadamente 0,1% en respuesta a un aumento en la humedad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta aproximadamente 0,6% de ganancia de peso en respuesta a un aumento en la humedad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta una pérdida de peso no mayor de aproximadamente 1%, no mayor de aproximadamente 0,8%, no mayor de aproximadamente 0,6%, no mayor de aproximadamente 0,4%, no mayor de aproximadamente 0,2% o no mayor de aproximadamente 0,1% en respuesta a una disminución en la humedad de aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de humedad relativa a 25°C. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E presenta aproximadamente 0,6% de pérdida de peso en respuesta a una disminución en la humedad de

aproximadamente 95% a aproximadamente 5% de humedad relativa a 25°C.

En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma E es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma E carece sustancialmente de otras formas sólidas, p. ej., amorfa y formas cristalinas A, B, C, D o F. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma E no es menor de aproximadamente 95%, no menor de aproximadamente 96%, no menor de aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, no menor de aproximadamente 98,5%, no menor de aproximadamente 99%, no menor de aproximadamente 99,5% o no menor de aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma E es aproximadamente 95%-99,8%, aproximadamente 96%-99,8%, aproximadamente 97%-99,8%, aproximadamente 98%-99,8%, aproximadamente 98,5%-99,8%, aproximadamente 99%-99,8%, aproximadamente 99,5%-99,8% o aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, la pureza de la sal de hidrobromuro sustancialmente en la forma E es aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,5% o aproximadamente 99,8%.

En una realización, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 7,2 \text{ \AA}$, $b = 18,2 \text{ \AA}$, $c = 27,4 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$. En otra realización, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 7,17 \text{ \AA}$, $b = 18,22 \text{ \AA}$, $c = 27,45 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene unas dimensiones aproximadas de la celda unidad de: $a = 7,166 \text{ \AA}$, $b = 18,223 \text{ \AA}$, $c = 27,449 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene un volumen de aproximadamente $3585 \text{ \AA}^3/\text{celda}$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene un valor de V/Z de aproximadamente $448 \text{ \AA}^3/\text{unidad asimétrica}$. En otra realización más, la sal de hidrobromuro en la forma E tiene una densidad de aproximadamente $1,59 \text{ g/cm}^3$.

F. Forma F

En otra realización más, la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol está en la forma cristalina F. En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro en la forma F tiene un pico de difracción de rayos X característico a un ángulo dos-theta de aproximadamente $6,6^\circ$, o sustancialmente como se muestra en la figura 6.

La pureza de las sales proporcionadas en la presente memoria se puede determinar por métodos analíticos convencionales, tales como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS). Las sales proporcionadas en la presente memoria en formas sólidas se pueden caracterizar usando una serie de métodos conocidos para un experto en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X de polvo (XRPD), microscopía (p. ej., microscopía electrónica de barrido (SEM)), análisis térmico (p. ej., calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis térmico gravimétrico (TGA), y microscopía de platina caliente) y espectroscopía (p. ej., infrarroja, Raman y resonancia magnética nuclear de estado sólido). El tamaño de partículas y la distribución de tamaños de las sales proporcionadas en la presente memoria en formas sólidas, se pueden determinar por métodos convencionales, tales como técnica de dispersión de luz láser.

Debe entenderse que los valores numéricos de los picos de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y por lo tanto, los valores mencionados no deben considerarse como absolutos, sino con una variabilidad permisible, tal como $0,1^\circ$, que se recomienda en la Farmacopea de Estados Unidos (páginas: 387-389, 2007).

Procedimiento de preparación

En una realización, se proporciona en la presente memoria un procedimiento para preparar una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol como se proporciona en la presente memoria, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables; que comprende hacer reaccionar el (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol con ácido bromhídrico en un disolvente a una primera temperatura predeterminada. En otra realización, el procedimiento comprende además precipitar la sal a una segunda temperatura predeterminada.

Los disolventes adecuados para usar en la preparación de la sal proporcionada en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos, que incluyen éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano(s), octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina y cumeno; hidrocarburos halogenados, que incluyen diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, tetrafluoroetano, metilciclohexano, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, que incluyen metanol (MeOH), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), isopropanol (IPA), 1-propanol, hexafluoroisopropanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, alcohol *terc*-amílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y etilenglicol; éteres, que incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter de metilo y nonafluorobutilo, éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano y anisol; cetonas, que incluyen acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilisopropilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona (MIBK), 3-pentanona y

- ciclopentanona; ésteres, que incluyen acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo (EtOAc), trifluoroacetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de isobutilo, y acetato de butilo; carbonatos, que incluyen carbonato de etileno y carbonato de propileno; amidas, que incluyen formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF) y *N,N*-dimetilacetamida; nitrilos, que incluyen acetonitrilo (ACN) y propionitrilo; sulfóxidos, que incluyen dimetilsulfóxido (DMSO); sulfonas, que incluyen sulfolano; compuestos nitro, que incluyen nitrometano y nitrobenceno; heterociclos, que incluyen *N*-metilpirrolidona, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, y piridina; ácidos carboxílicos, que incluyen ácido acético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; fosforamidas, que incluyen hexametilfosforamida; sulfuro de carbono; agua; y mezclas de los mismos.
- 5 En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, acetonitrilo, *tert*-butanol, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, heptano, hexafluoroisopropanol, isopropanol, éter isopropílico, metanol, metiletilcetona, nitrometano, tetrahidrofurano, tolueno, trifluoroetanol, agua, o una mezcla de los mismos.
- 10 En algunas realizaciones, la etapa de formación de la sal se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 a aproximadamente 150°C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 110°C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, la reacción de formación de la sal se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C, aproximadamente 25°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 35°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 45°C o aproximadamente 50°C.
- 15 En algunas realizaciones, la etapa de formación de la sal se lleva a cabo en presencia de aproximadamente un equivalente de un ácido. En algunas realizaciones, la etapa de formación de la sal se lleva a cabo en presencia de una cantidad en exceso de un ácido para maximizar el rendimiento de la reacción. En algunas realizaciones, la relación molar del grupo ácido en el ácido frente al compuesto de fórmula I es aproximadamente 1, aproximadamente 1,01, aproximadamente 1,05, aproximadamente 1,1 o aproximadamente 1,2. En algunas realizaciones, la relación molar del grupo ácido en el ácido frente al compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 2,5.
- 20 En algunas realizaciones, la etapa de formación de la sal se lleva a cabo en una disolución, es decir, tanto el compuesto de fórmula I como el ácido se disuelven en el disolvente. En algunas realizaciones, la etapa de formación de la sal se lleva a cabo como una mezcla en suspensión del compuesto de fórmula I y el ácido en el disolvente. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I no se disuelve completamente, mientras que el ácido se disuelve completamente.
- 25 En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se hace precipitar de la disolución de reacción o mezcla en suspensión usando métodos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a enfriamiento, refrigeración, evaporación de disolvente, adición de un antidisolvente, o adición inversa de la mezcla de la sal en un antidisolvente. En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se hace precipitar de la disolución de reacción o mezcla en suspensión tras enfriamiento.
- 30 En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se hace precipitar de la disolución de reacción o mezcla en suspensión por adición de un antidisolvente. Los antidisolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos, que incluyen éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano(s), octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina y cumeno; hidrocarburos halogenados que incluyen 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, tetrafluoroetano, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, que incluyen 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, alcohol *tert*-amílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y etilenglicol; ésteres, que incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter de metilo y nonafluorobutilo, éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, y anisol; cetonas, que incluyen butanona, metiletilcetona (MEK), metilisopropilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona (MIBK), 3-pentanona y ciclopentanona; ésteres, que incluyen acetato de isobutilo y acetato de butilo; carbonatos, que incluyen carbonato de etileno y carbonato de propileno; sulfonas, que incluyen sulfolano; compuestos nitro, que incluyen nitrometano y nitrobenceno; heterociclos, que incluyen dioxano y piridina; sulfuro de carbono; agua; y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el antidisolvente es acetonitrilo, cloroformo, etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, éter isopropílico, metiletilcetona, nitrometano, tolueno, agua, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos.
- 35 40 45 50
- 55 Cuando se usan dos disolventes como una pareja de disolvente/antidisolvente, la sal proporcionada en la presente memoria tiene una solubilidad mayor en el disolvente en el antidisolvente. En algunas realizaciones, el disolvente y el antidisolvente en una pareja de disolvente/antidisolvente son al menos parcialmente miscibles.
- En algunas realizaciones, la etapa de precipitación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -50 a aproximadamente 100°C, de aproximadamente -30 a aproximadamente 50°C o de aproximadamente -10 a aproximadamente 30°C. En algunas realizaciones, la etapa de precipitación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C, aproximadamente 5°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 15°C, aproximadamente 20°C, aproximadamente 25°C o aproximadamente 30°C.

Para acelerar la etapa de precipitación (cristalización), el procedimiento puede comprender además la etapa de sembrar la disolución o mezcla de reacción, antes o durante el inicio de la etapa de precipitación. La cantidad de cristales semillas añadida supera la cantidad de saturación en el disolvente que se está usando de modo que hay cristales semilla sin disolver presentes en la disolución de la reacción.

- 5 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además una etapa de aislamiento, en la que el precipitado se aísla mediante un método convencional, tal como filtración y centrifugación, seguido de lavado con un disolvente y después secado.

También pueden ser aplicables en la presente descripción otros métodos de formación de sal. Por ejemplo, la sal del compuesto de fórmula I se puede preparar convirtiendo una sal del compuesto, p. ej., una sal de HCl, en una sal de hidrobromuro por intercambio de anión usando una columna de intercambio aniónico.

Además de la precipitación y cristalización, la sal sólida proporcionada en la presente memoria, también se puede preparar usando métodos convencionales conocidos para el experto en la técnica, que incluyen secado por atomización, secado por rodillos, liofilización y cristalización en estado fundido.

Composiciones farmacéuticas

15 En una realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F; y un vehículo, soporte, diluyente o excipiente, o una mezcla de los mismos.

20 En algunas realizaciones, la sal de hidrobromuro está en una forma cristalina. En una realización, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina A. En otra realización, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina B. En otra realización más, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina C. En otra realización más, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina D. En otra realización más, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina E. En otra realización todavía, la sal de hidrobromuro como se usa en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria está en la forma cristalina F.

30 Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El que un excipiente particular sea adecuado para incorporar en una composición farmacéutica o forma farmacéutica, depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al método de administración. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para usar en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos se puede acelerar mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poco, si es que contienen, lactosa, u otros mono o disacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si es que hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo. En una realización, las composiciones exentas de lactosa comprenden un principio activo proporcionado en la presente memoria, un aglutinante/carga y un lubricante. En otra realización, las formas farmacéuticas exentas de lactosa comprenden un principio activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato magnésico.

45 La sal de hidrobromuro proporcionada en la presente memoria se puede administrar sola, o en combinación con una o más de otras sales proporcionadas en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal proporcionada en la presente memoria, se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada, que incluyen formas farmacéuticas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada, y de retención gástrica. Las formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidos por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2ª ed.; Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

55 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración oral, que comprende una sal proporcionada en la presente memoria, y uno o más vehículos, soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración parenteral, que comprende una sal proporcionada en la presente memoria, y uno o más vehículos,

soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración tópica, que comprende una sal proporcionada en la presente memoria, y uno o más vehículos, soportes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en una forma farmacéutica unitaria o forma farmacéutica múltiple. Una forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administrar a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un principio(s) activo(s) para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de forma farmacéutica unitaria incluyen una ampolla, jeringa, y comprimido
10 y cápsula envasados individualmente. Por ejemplo, una dosis unitaria de 100 mg contiene aproximadamente 100 mg de un principio activo en un comprimido o cápsula envasado. Una forma farmacéutica unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente, para administrar en formas farmacéuticas unitarias separadas.
15 Los ejemplos de una forma farmacéutica múltiple incluyen un vial, frasco de comprimidos o cápsulas, o frasco de pintas o galones.

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y afección del paciente que se va a tratar, y se puede determinar empíricamente usando
20 protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de diagnóstico o ensayo in vivo o in vitro. Se entiende además que para cualquier individuo particular, deben ajustarse las posologías específicas a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

- 25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas. Como se usa en la presente memoria, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, FastMelts, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, pastillas para chupar, grageas, pastillas, sellos, microgránulos, chicle medicado, polvos a granel, polvos o
30 gránulos efervescentes o no efervescentes, descarga de niebla oral, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, espolvoreados, elixires y jarabes. Además del o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes emulsionantes, agentes
35 de suspensión y dispersión, conservantes, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

- Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores incluyen, pero no se limitan a almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado (p. ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabinogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa
40 sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. La cantidad de un aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varían con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. El aglutinante o carga puede estar presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

- Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Algunos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en suficiente cantidad, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la disgregación en la boca masticando. Dichos comprimidos prensados se pueden usar como comprimidos masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por el experto en la técnica.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de la madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónicas; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HC; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato sódico de almidón; poliacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginas; y mezclas de los mismos. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio; estearato magnésico; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluye 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 cinc; oleato de etilo; laurato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco exento de asbestos. Los agentes colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a cualquier colorante FDyC soluble en agua, certificado, aprobado, y colorantes FDyC insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es una combinación por adsorción de un colorante soluble en agua en un óxido hidratado de un metal pesado, dando como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carbometilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, éter de laurilo polioxietilénico. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos adecuados usados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico y tartárico. Las fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, pero no se limitan a bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden servir para una pluralidad de funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden proporcionar como comprimidos por compresión, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos que se disuelven rápidamente, comprimidos por compresión múltiple, o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de azúcar o con recubrimiento pelicular. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos por compresión recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y acetato-ftalatos de celulosa. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar son comprimidos por compresión rodeados de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores objetables y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos con recubrimiento pelicular son comprimidos por compresión que se cubren con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000, y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento pelicular imparte las mismas características generales que el recubrimiento con azúcar. Los comprimidos por compresión múltiple son comprimidos por compresión hechos mediante más de un ciclo de compresión, que incluyen comprimidos de múltiples capas y comprimidos recubiertos por presión o recubiertos en seco.

Las formas farmacéuticas de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en las formas en polvo, cristalina o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, que incluyen aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o

colorantes. Los agentes de sabor y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de llenado en seco (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, que encierra así completamente el principio activo. La cápsula elástica (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blandas pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son como los que se describen en la
10 presente memoria, incluyendo metil y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria se pueden encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. n.º 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir como conocen los expertos en la técnica, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.
15

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido está disperso en forma de pequeños glóbulos en otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal de di(alquilo inferior) de un (alquil inferior)-aldehído, p. ej., acetal dietílico del acetaldehído; y un disolvente miscible con el agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, se puede diluir una solución en un polietilenglicol con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para medir convenientemente para la administración.
20
25

Otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen el o los principios activos proporcionados en la presente memoria y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter dimetílico de polietilenglicol-350, éter dimetílico de polietilenglicol-550, éter dimetílico de polietilenglicol-750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.
30
35

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.350.458.

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden proporcionar como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorante y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una
45 fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y de sabor se pueden usar en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral, se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

50 B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión o implante, para la administración sistémica o local. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral, se pueden formular en cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración parenteral, que incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de inyección. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar de

acuerdo con métodos convencionales conocidos para los expertos en la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes).

Las composiciones farmacéuticas dirigidas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactato. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con el agua adecuados incluyen, pero no se limitan a etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p. ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de benzetonio), metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son como los descritos en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a hidrocloreuro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son como los descritos en la presente memoria, que incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato de sorbitán polioxi-etilénico, monolaurato de sorbitán polioxi-etilénico 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH incluyen, pero no se limitan a hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, y éter sulfobutílico 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Cuando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan para la administración de múltiples dosis, las formulaciones parenterales de múltiples dosis deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se hace en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos secos estériles solubles, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos secos estériles insolubles para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral, se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración parenteral, se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido, líquido tixotrópico, para administrar como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interior sólida, que está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de esta.

Las matrices interiores adecuadas incluyen, pero no se limitan a poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona y carbonato, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen, pero no se limitan a polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, poldimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, caucho epiclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar vía tópica a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente memoria, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracornea, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria, pulmonar y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración tópica para efecto local o sistémico, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microsferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección con microaguja o sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos de pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarburos, que incluyen manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidra; vehículos eliminables con agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada soluble en agua, que incluyen polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares; vehículos de emulsión, sea emulsiones de agua en aceite (Ag/Ac) o emulsiones de aceite en agua (Ac/Ag), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes). Estos vehículos son emolientes pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

La base de crema adecuada puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos de crema adecuados pueden ser lavables con agua, y contienen una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite se llama también la fase "interna", que en general está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase de aceite en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólida. Los geles de una fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de forma uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbomeros, carboxipolialquilenos y CARBOPOL®; polímeros hidrófilos tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en la forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, compresas, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizadores o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para insertar en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales, pero funden o se ablandan a la temperatura corporal para liberar el o los principios

activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describen en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos e hidrogeles, tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo y poli(ácido acrílico). También se pueden usar combinaciones de diferentes vehículos. Se pueden preparar supositorios rectales y vaginales por compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 g a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en formas de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para suministrar usando un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar en forma de un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con vehículos inertes, tales como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye chitosán o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para usar en un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación prolongada del principio activo proporcionado en la presente memoria; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar a un tamaño adecuado para suministrar por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un método de molienda conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro con lecho fluidizado, procesamiento con fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes y vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica se pueden formular para la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o sitio de liberación del o de los principios activos es diferente del de una forma farmacéutica inmediata, cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a formas farmacéuticas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de micropartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del o de los principios activos también se puede modificar variando los tamaños de partículas y el polimorfismo del o de los principios activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.958.458; 5.972.891; 5.980.945;

5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.270.798; 6.375.987; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; 6.623.756; 6.699.500; 6.793.936; 6.827.947; 6.902.742; 6.958.161; 7.255.876; 7.416.738; 7.427.414; 7.485.322; Bussemer et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2001, 18, 433-458; *Modified Release Drug Delivery Technology*, 2ª ed.; Rathbone et al., Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni et al., *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2005, 2, 855-871; Shi et al., *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005, 2, 1039-1058; *Polymers in Drug Delivery*; Ijeoma et al., Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy et al., *J. Pharm. Sci.* 2007, 9, 948-959; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, véase antes; Conway, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2008, 2, 1-8; Gazzaniga et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 68, 11-18; Nagarwal et al., *Curr. Drug Deliv.* 2008, 5, 282-289; Gallardo et al., *Pharm. Dev. Technol.* 2008, 13, 413-423; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* 2008, 9, 635-638; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* 2008, 9, 639-645; Kalantzi et al., *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2009, 3, 49-63; Saigal et al., *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2009, 3, 64-70; y Roy et al., *J. Control Release* 2009, 134, 74-80.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada, se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada de matriz, conocido para los expertos en la técnica. Véase, Takada et al. en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999; Vol. 2.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se formula usando un dispositivo de matriz erosionable, que es de polímeros hinchables en agua, erosionables o solubles, que incluyen, pero no se limitan a polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles en la formación de la matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma de agar, goma arábiga, goma de karaya, goma de algarrobbilla, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; productos celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato-butilato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de glicerol y ácido graso; poli(acrilamida); poli(ácido acrílico); copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico); y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan en un dispositivo de matriz no erosionable. El o los principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, cauchos butílicos, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, y copolímeros de silicona y carbonato; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, por el tipo de polímero usado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los principios activos, la relación del o de los principios activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica, que incluyen la compresión directa, granulación se seco o húmedo, seguido de compresión, y granulación en estado fundido seguido de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmótica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, que incluye, pero no se

limita a sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistemas de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un principio activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la entrada de flujo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso de modo que produce la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto o puertos de suministro.

Además del o de los principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para transportar agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de agente osmótico son polímeros hidrófilos hinchables en agua, que se denominan también "osmopolímeros" e "hidrogeles". Los polímeros hidrófilos hinchables en agua adecuados como agentes osmóticos incluyen, pero no se limitan a polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques de PEO grandes, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), alginato sódico, poliacarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos, que son capaces de empaparse de agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera que rodea el recubrimiento. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas, tales como sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro de calcio, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos de potasio, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico y sulfato sódico; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden usar agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en cómo de rápidamente se suministran inicialmente el o los principios activos de la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar suministro más rápido durante el primer par de horas para producir inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el o los principios activos se liberan a una velocidad tal para sustituir la cantidad de principio activo metabolizada y excretada.

El núcleo también puede incluir una variedad de otros excipientes y vehículos tales como los descritos en la presente memoria, para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o para promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diferentes calidades de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de volverse insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros útiles adecuados en la formación de recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificada, no plastificada y reforzada, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo y CA, cloroacetato de CA, oxalato de CA y etilo, sulfonato de CA y metilo, sulfonato de CA y butilo, p-toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobilla, etileno hidroxilado-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, chitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres vinílicos), ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros están sustancialmente llenos con un gas y no son mojados por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.798.119. Dichas membranas hidrófobas pero permeables al vapor de agua están típicamente compuestas de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poli(ésteres y éteres vinílicos), ceras naturales y ceras sintéticas.

El puerto o puertos de suministro en la membrana semipermeable se pueden formar después de recubrimiento por perforación mecánica o láser. El o los puertos de suministro también se pueden formar in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más fina de la membrana sobre un surco en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de

recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del o de los principios activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente por el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

- 5 Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales como se describen en la presente memoria, para promover el rendimiento o procesamiento de la formulación.

10 Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; Santus y Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; y Verma et al., *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27.

15 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre el núcleo que comprende el o los principios activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de EE.UU. nº 5.612.059 y publicación de solicitud de patente internacional nº WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos para el experto en la técnica, que incluyen la compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un método de recubrimiento por inmersión.

20 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de multipartículas de liberación controlada

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada, se pueden fabricar como un dispositivo de multipartículas de liberación controlada, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o microgránulos, en el intervalo de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden hacer por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen la granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillos, fusión-congelación y por recubrimiento por pulverización de núcleos semilla. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Ghebre-Sellassie Ed.; Marcel Dekker: 1989.

35 Se pueden mezclar otros excipientes o vehículos como se describen en la presente memoria con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden recubrir con diferentes materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua y solubles en agua. La multipartículas se pueden procesar además como una cápsula o un comprimido.

4. Suministro dirigido

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra zona del cuerpo particular del sujeto que se va a tratar, que incluyen sistemas de suministro de liposomas, basados en eritrocitos liberados y en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.709.874; 5.759.542; 5.840.674; 5.900.252; 5.972.366; 5.985.307; 6.004.534; 6.039.975; 6.048.736; 6.060.082; 6.071.495; 6.120.751; 6.131.570; 6.139.865; 6.253.872; 6.271.359; 6.274.552; 6.316.652; y 7.169.410.

45 Compuestos para usar en los métodos de tratamiento

50 En una realización, se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F.

55 En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un trastorno mieloproliferativo, que incluye, pero no se limita a policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática (IMF). En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia, que incluye, pero no se limita a leucemia mieloide, leucemia mieloide crónica (CML), CML resistentes a imatinib, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia megacarioblástica aguda (AMKL). En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad linfoproliferativa, que incluye, pero

- no se limita a mieloma. En otras realizaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer, que incluye, pero no se limita a cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer pancreático y carcinoma renal. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad o trastorno inflamatorio, que incluye, pero no se limita a disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el síndrome del ojo seco (o queratoconjuntivitis seca (KCS)).
- En otra realización, se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento, prevención o mejora de una afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F.
- En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK, es un trastorno mieloproliferativo, que incluye, pero no se limita a policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática (IMF). En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es la leucemia, que incluye, pero no se limita a leucemia mieloide, leucemia mieloide crónica (CML), CML resistentes a imatinib, leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia megacarioblástica aguda (AMKL). En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es una enfermedad linfoproliferativa, que incluye, pero no se limita a mieloma. En algunas realizaciones la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es el cáncer, que incluye, pero no se limita a cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer pancreático y carcinoma renal. En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es una enfermedad o trastorno inflamatorio, que incluye, pero no se limita a disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el síndrome del ojo seco (o queratoconjuntivitis seca (KCS)).
- En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones descritos, o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en métodos para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos mieloproliferativos, que incluyen, pero no se limitan a policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática (IMF), y síndrome hipereosinofílico (HES); leucemia, que incluye, pero no se limita a leucemia mieloide, leucemia mieloide crónica (CML), CML resistentes a imatinib, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia megacarioblástica aguda (AMKL); enfermedades linfoproliferativas, que incluyen, pero no se limitan a mieloma; cáncer, que incluye, pero no se limita a cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, carcinoma renal, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castlemen, y melanoma; enfermedades o trastornos inflamatorios, que incluyen, pero no se limitan a disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia o inmunomodulación, tales como rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, miastenia grave, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), conjuntivitis, uveítis, iritis, escleritis, rinitis, sinusitis, bronquitis, miocarditis, lesiones por isquemia-reperusión, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y septicemia.
- En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos mediados por JAK incluyen, pero no se limitan a reestenosis, fibrosis y escleroderma. En algunas realizaciones, las enfermedades mediadas por JAK incluyen, pero no se limitan a enfermedades víricas, tales como por virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis (hepatitis B o hepatitis C), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico de células T tipo 1 (HTLV-1), virus varicela-zóster, y el virus del papiloma humano (HPV).
- En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se administra al sujeto en la cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg.
- En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se administra al sujeto en la cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se administra al sujeto en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2,

- aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40 aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900, o aproximadamente 1.000 mg/kg/día.
- 5
- 10 La dosis administrada de la sal proporcionada en la presente memoria también se puede administrar en unidades distintas de la unidad de "mg/kg/día." Por ejemplo, las dosis para la administración parenteral se pueden expresar como mg/m²/día. Un experto en la técnica sabrá fácilmente como convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m²/día dada la altura o peso de un sujeto o ambos (Véase, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para una persona de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m²/día.
- 15
- 20 Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y del estado del sujeto, la sal proporcionada en la presente memoria se puede administrar por las vías de administración oral, parenteral (p. ej., inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica o local). La sal proporcionada en la presente memoria se puede formular en una unidad de dosificación adecuada, sola o junto con excipientes, soportes, adyuvantes y vehículos adecuados para cada vía de administración.
- La sal proporcionada en la presente memoria se puede suministrar como una sola dosis, tal como, p. ej., una sola inyección de bolo, o comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo, tal como, p. ej., infusión continua a lo largo del tiempo o dosis de bolo divididas a lo largo del tiempo.
- 25
- 30 La sal proporcionada en la presente memoria se puede administrar una vez al día (QD), o dividida en múltiples dosis diarias tales como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua, es decir, cada día, o intermitente. El término "intermitente" o "intermitentemente" como se usa en la presente memoria se pretende que signifique detener y empezar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de la sal proporcionada en la presente memoria, es la administración durante uno a seis días por semana, administración en ciclos (p. ej., administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, después un periodo de descanso sin administración de hasta una semana), o administración en días alternos.
- 35
- 40 En algunas realizaciones, la frecuencia de administración de la sal proporcionada en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En algunas realizaciones, la administración de la sal proporcionada en la presente memoria es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, la sal proporcionada en la presente memoria se administra una vez al día. En otra realización, la sal proporcionada en la presente memoria se administra dos veces al día. En otra realización más, la sal proporcionada en la presente memoria se administra tres veces al día. En otra realización todavía, la sal proporcionada en la presente memoria se administra cuatro veces al día.
- En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.
- 45
- En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor. En otra realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor sólido metastásico. En otra realización más, la enfermedad proliferativa es el cáncer. En otra realización más, la enfermedad proliferativa es el cáncer avanzado. En algunas realizaciones, el tumor sólido es cáncer metastásico.
- 50
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer tratable con los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, (1) leucemias, que incluyen, pero no se limitan a leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucémicas y síndrome mielodisplásico o un síntoma de las mismas (como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bictopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos en anillo (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), (2) leucemias crónicas, que incluyen, pero no se limitan a leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas que incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgking; (5) mielomas múltiples, que incluyen, pero no se limitan a mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenström; (7) gammapatía monoclonal de significado incierto; (8) gammapatía monoclonal benigna; (9) enfermedad de cadenas pesadas; (10) sarcomas óseos y de tejido conectivo, que incluyen, pero no se limitan a sarcoma óseo, osteosarcoma,

condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de células gigantes malignas, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rhabdomyosarcoma y sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrales, que incluyen, pero no se limitan a glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pincoblastoma y linfoma cerebral primario; (12) cáncer de mama que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer inflamatorio de mama; (13) cáncer suprarrenal, que incluye, pero no se limita a feocromocitoma y carcinoma corticosuprarrenal; (14), cáncer de tiroides que incluye, pero no se limita a cáncer papilar o folicular de tiroides, cáncer medular de tiroides y cáncer anaplásico de tiroides; (15) cáncer pancreático que incluye, pero no se limita a insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina, y tumor carcinoide o de células de los islotes; (16) cáncer hipofisario, que incluye, pero no se limita a enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; (17) cáncer de ojo, que incluye, pero no se limita a melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma corioideo, y melanoma del cuerpo ciliar y retinoblastoma; (18) cáncer vaginal, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; (19) cáncer vulvar, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; (20) cánceres de cuello uterino que incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; (21) cáncer uterino, que incluye, pero no se limita a carcinoma endometrial y sarcoma uterino; (22) cáncer de ovario, que incluye, pero no se limita a carcinoma epitelial de ovario, tumor de bajo potencial de malignidad, tumor de células germinales y tumor de estroma; (23) cáncer esofágico, que incluye, pero no se limita a cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrucoso y carcinoma de células en avena (células pequeñas); (24) cáncer de estómago, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, fungoso (polipoide), ulceroso, de extensión superficial, extensión difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; (25) cáncer de colon; (26) cáncer rectal; (27) cáncer de hígado, que incluye, pero no se limita a carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; (28) cáncer de vesícula biliar, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, que incluyen, pero no se limitan a papilar, nodular y difuso; (30) cáncer de pulmón, que incluye, pero no se limita a cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; (31) cáncer testicular, que incluye, pero no se limita a tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminomatoso, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); (32) cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, leiomiosarcoma, y rhabdomyosarcoma; (33) cáncer peniano; (34) cáncer oral, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas; (35) cáncer basal; (36) cáncer de glándulas salivares, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoquístico; (37) cáncer de faringe, que incluye, pero no se limita a cáncer de células escamosas y verrucoso; (38) cáncer de piel, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral; (39) cáncer de riñón, que incluye, pero no se limita a cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma y cáncer de células transicionales (de pelvis renal y/o uréter); (40) tumor de Wilms; (41) cáncer de vejiga, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células transicionales, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma; y otros cánceres, que incluyen, pero no se limitan a mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistoadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, y adenocarcinomas papilares (Véase, Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, y Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América).

En algunas realizaciones, el cáncer que es tratable con los compuestos proporcionados en la presente memoria incluye, pero no se limita a cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cánceres de pulmón microcítico y no microcítico), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (p. ej. osteosarcoma), cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides y cáncer uterino.

En algunas realizaciones, el cáncer que es tratable con los compuestos proporcionados en la presente memoria incluye, pero no se limita a cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma pulmonar. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer esofágico o del tracto GI superior.

En algunas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con uno de los compuestos proporcionados en la presente

memoria, no ha sido tratado con terapia antineoplásica. En algunas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con uno de los compuestos proporcionados en la presente memoria, ha sido tratado con terapia antineoplásica.

La invención proporcionada en la presente memoria abarca tratar a un sujeto independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en determinados grupos de edad.

- 5 Se proporciona además en la presente memoria, el tratamiento de un sujeto que se ha sometido a cirugía para intentar tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como el que no se ha sometido a cirugía. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variados, el tratamiento dado a un sujeto particular puede variar, dependiendo de su pronóstico.

10 En algunas realizaciones, la invención proporcionada en la presente memoria puede comprender además independientemente la etapa de administrar un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente antineoplásico. En una realización, el agente antineoplásico es un antimetabolito, que incluye, pero no se limita a citarabina (también conocida como arabinósido de citosina Ara-C), fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, HDAC (citarabina de dosis alta), 6-mercaptopurina, metotrexato y pemetrexed. En otra realización, el agente antineoplásico es un agente antimicrotúbulos, que incluye, pero no se limita a alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina y vinorelbina) y taxanos (p. ej., paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina (ABRAXANE[®]) y docetaxel). En otra realización más, el agente antineoplásico es un agente alquilante, que incluye, pero no se limita a busulfán, carmustina, clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina, ifosfamida, mecloretamina, melfalán y nitrosoureas (p. ej., biscloroetilnitrosourea, hidroxourea, carmustina y lomustina). En otra realización más, el agente antineoplásico es un agente de platino, que incluye, pero no se limita a carboplatino, CI-973, cisplatino, oxaliplatino y satraplatino (JM-216). En otra realización más, el agente antineoplásico es una antraciclina, que incluye, pero no se limita a adriamicina, daunorubicina y doxorubicina. En otra realización más, el agente antineoplásico es un antibiótico antitumoral, que incluye, pero no se limita a adriamicina, bleomicina, daunomicina (también conocida como daunorubicina), doxorubicina, idarubicina y mitomicina. En otra realización más, el agente antineoplásico es un inhibidor de topoisomerasa, que incluye, pero no se limita a camptotecinas, etopósido, irinotecán y topotecán. En otra realización más, el agente antineoplásico es un inhibidor de quinasa, que incluye, pero no se limita a erlotinib e imatinib. En otra realización más, el agente antineoplásico es un nucleósido, que incluye, pero no se limita a gemcitabina. En otra realización más, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en enzimas (asparaginasa), hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), hidroxourea, interferones y oblimersen. En otra realización más, el agente antineoplásico es un anticuerpo monoclonal, que incluye, pero no se limita a bevacizumab y cetuximab. Para una discusión más exhaustiva de terapias del cáncer actualizadas; véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y *The Merck Manual*, decimoséptima Ed. 1999.

15 La ruta de administración de la sal proporcionada en la presente memoria es independiente de la vía de administración de una terapia secundaria. En una realización, la sal proporcionada en la presente memoria se administra por vía oral. En otra realización, la sal proporcionada en la presente memoria se administra por vía intravenosa. Por lo tanto, de acuerdo con estas realizaciones, la sal proporcionada en la presente memoria se administra por vía oral o intravenosa, y la terapia secundaria se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local mediante catéter o endoprótesis vascular, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal, o en una forma farmacéutica de liberación lenta. En una realización, la sal proporcionada en la presente memoria y una terapia secundaria se administran por el mismo modo de administración, por vía oral o IV. En otra realización, la sal proporcionada en la presente memoria se administra por un modo de administración, p.ej., por vía oral, mientras que el segundo agente (un agente antineoplásico) se administra por otro modo de administración, p. ej., vía IV.

20 Otras terapias o agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con el compuesto proporcionado en la presente memoria incluyen cirugía, radioterapia, terapia endocrina, modificadores de respuesta biológica (p. ej., interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, y agentes que atenúan los efectos adversos (p. ej., antieméticos).

25 En otra realización más, se proporciona en la presente memoria un método in vitro para inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F.

30 En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula de mamífero es una célula humana. En algunas realizaciones, la célula es una célula tumoral. En algunas realizaciones, la célula es una célula de tumor de mamífero, En algunas realizaciones, la célula es una célula de tumor humano. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula cancerosa humana.

35 En algunas realizaciones, la célula cancerosa que se puede tratar con los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluye, pero no se limita a cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer

de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cánceres de pulmón microcítico y no microcítico), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (p. ej. osteosarcoma), cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas),
5 cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides y cáncer uterino.

En algunas realizaciones, la célula es una célula de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer pancreático o cáncer de próstata.

10 La inhibición del crecimiento celular se puede calibrar, p. ej., contando el número de células en contacto con un compuesto de interés, comparando la proliferación celular con células que no se han puesto en contacto con el compuesto y por lo demás idénticas, o determinando el tamaño del tumor que abarca las células. El número de células, así como el tamaño de las células se puede evaluar fácilmente usando cualquier método conocido en la técnica (p. ej., exclusión con tinta azul de trypan y recuento celular, medición de la incorporación de ³H-timidina en el
15 ADN emergente en una célula).

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para usar en un método para modular la actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto la quinasa JAK con una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus formas cristalinas, que incluyen las formas A, B, C, D, E y F.

20 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para usar en un método para inhibir la actividad de una quinasa JAK, que comprende poner en contacto la quinasa JAK con una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la quinasa JAK es activada constitutivamente. En algunas realizaciones, la quinasa JAK está mutada.

25 La sal proporcionada en la presente memoria también se puede proporcionar como un artículo de fabricación que usa materiales de acondicionamiento bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de EE.UU. nº 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de acondicionamiento incluyen, pero no se limitan a envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de acondicionamiento adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento
30 previstos.

Se proporcionan en la presente memoria kits que, cuando los usan profesionales de la medicina, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de principios activos a un sujeto. En algunas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye recipientes y formas farmacéuticas de la sal proporcionada en la presente memoria.

35 En algunas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende formas farmacéuticas de la sal proporcionada en la presente memoria, en uno o más recipientes.

Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, inyectoros sin agujas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente memoria también pueden incluir preservativos para la administración de los principios activos.

40 Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase sellado de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el principio activo para formar una solución estéril exenta de partículas, que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, que incluyen, pero no se limitan a agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactato; los vehículos miscibles con el agua incluyen, pero no se limitan a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a
45 aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá mejor mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

50 Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, se pueden usar las siguientes abreviaturas en

los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); μ l (microlitros); l (litro); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (Hertz); MHz (megahercio); mmol (milimoles); eq. (equivalente); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); RMN (resonancia magnética nuclear); ESI (ionización por electropulverización); DSC (calorimetría diferencial de barrido); OM (microscopía óptica); TGA (análisis termogravimétrico); XRPD (difracción de rayos X de polvo); API (principio activo farmacéutico); TA (temperatura ambiente); ACN, (acetonitrilo); *t*BuOH (*terc*-butanol); CHCl_3 (cloroformo); DCM (diclorometano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HEIPA (hexafluoroisopropanol); IPA (isopropanol); IPE (éter isopropílico); MCH (metilciclohexano); MEK (metiletilcetona); MeOH (metanol); MTBE (éter de metilo y *terc*-butilo); TFE (2,2,2-trifluoroetanol); THF (tetrahydrofurano); Me (metilo); Et (etilo); *i*Pr, (isopropilo); *t*Bu (*terc*-butilo); Boc (*terc*-butoxilcarbonilo); y Bn (bencilo).

Para todos los ejemplos siguientes, se pueden usar métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todos los procedimientos se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo que se indique lo contrario. Las metodologías presentadas en la presente memoria se pretende que ilustren la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la descripción.

Para los espectros de RMN, todas las muestras se preparan en DMSO deuterado. Las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz) y los picos se citan con respecto al TMS (δ 0,00 ppm).

Los análisis de difracción de rayos X de polvo se llevaron a cabo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (curvado sensible a la posición) con un intervalo 2θ de 120°. Los datos en tiempo real se recogieron usando la radiación $K\alpha$ del Cu con una resolución de 2θ de 0,03°. El voltaje y amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se fijo en 5 mm por 160 μ m. El patrón se presenta en 2θ 2,5-40°. Las muestras se prepararon en capilares de vidrio de paredes finas para el análisis. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro que se controló para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 300 segundos. La calibración del instrumento se llevó a cabo usando un patrón de referencia de silicio.

Los patrones de XRPD de las muestras en una placa de 96 pocillos se recogieron con un difractómetro D-8 Discover de Bruker y el *General Area Diffraction Detection System* de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un haz incidente de radiación $\text{CuK}\alpha$ usando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador de doble foco puntual de 0,5 mm. Las muestras se colocaron para el análisis fijando una placa de pocillos a una platina de desplazamiento y moviendo cada muestra para la intersección con el haz incidente. Las muestras se analizaron usando geometría de transmisión. El haz incidente hizo el barrido sobre cada muestra durante el análisis para las estadísticas de orientación optimizadas. Se usó la parada del haz para minimizar la dispersión del aire del haz incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de áreas Hi-Star situado a 15 cm de la muestra y se procesaron usando GADDS. La intensidad en la imagen de GADDS del patrón de difracción se integró usando un tamaño de paso 2θ de 0,04°. Los patrones integrados presentan una intensidad de difracción en función de 2θ . Antes del análisis, se analizó un patrón de silicio para verificar la posición del pico del Si 111.

Los análisis de XRPD se recogieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Las muestras se analizaron usando la radiación del Cu producida usando una fuente de foco fino largo Optix. Se usó un espejo multilaminar graduado elípticamente para enfocar los rayos X $\text{CuK}\alpha$ de la fuente a través de la muestra y al detector. La muestra se introdujo entre dos películas de 3 μ m de espesor, se analizó en geometría de transmisión y se rotó para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó una parada del haz para minimizar la señal de fondo generada por la dispersión del aire. Se usaron helio y extensión antidispersión. Se usaron ranuras Soller para los haces incidente y refractado, para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra. Antes del análisis se analizó una muestra de silicio (material de patrón de referencia NIST 640c) para verificar la posición del pico de silicio 111.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo usando un calorímetro diferencial de barrido Q2000 de TA Instruments. Cada muestra se puso en un crisol de DSC de aluminio, y se registró su peso con precisión. Se usó crisol herméticamente sellado con tapa de cubierta y plegada sobre el crisol o con orificio hecho por láser. La celda de la muestra se equilibró a -30°C y se calentó con un purgado de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 200°C o 250°C. Se usó metal indio como el patrón de calibración. Las temperaturas registradas son en los máximos de transición.

Los análisis termogravimétricos (TGA) se llevaron a cabo usando un analizador termogravimétrico Q5000IR de TA Instruments. Cada muestra se puso en un crisol de muestra de aluminio, se insertó en el horno de TG y se pesó con precisión. El horno se calentó desde temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, hasta una temperatura final de 350°C. Se usaron níquel y ALUMEL™ como patrones de calibración.

Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Los datos de sorción y desorción se recogieron a lo largo de un intervalo de humedad relativa (HR) de 5% a 95% en intervalos de 10% de HR con un purgado con nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios

de equilibrio usados para el análisis eran menos de 0,0100% de cambio de peso en 5 min, con un tiempo de equilibrado máximo de 3 h, si no se cumplía el criterio de peso. Los datos no se corrigieron para el contenido inicial de humedad de las muestras. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración.

5 El análisis elemental para carbono, hidrógeno, nitrógeno y bromo fue realizado por Robertson Microlit Laboratory (Madison, New Jersey).

La microscopía de platina caliente se llevó a cabo usando una platina caliente Linkam FTIR 600 montada en un microscopio Olympus BX51. Las lecturas de temperatura se tomaron del termopar. Las muestras se pusieron en un cubreobjetos y se puso un segundo cubreobjetos sobre la muestra. Al calentar la platina, cada muestra se observó visualmente usando un objetivo 10x con polarizadores cruzados. Las observaciones eran visuales.

10 **Ejemplo 1**

Preparación de sales de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol

15 Una mezcla de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (260 g, 0,744 mol) y etanol (2,86 litros) en un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 30 a 40 min, y después se añadió HBr ac. al 48% (125,5 g, 0,744 mmol) mientras se mantenía el reflujo. La mezcla se dejó enfriar a 25-30°C, y la mezcla se agitó a 25-30°C durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, lavando bien con etanol reciente (0,52 litros). El sólido se secó de 55 a 65°C durante 12 a 14 h para dar el hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (276 g, 86%). HPLC (AUC) 99,9%.

Ejemplo 2

Caracterización de la forma A

20 La forma A se caracterizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD), termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis de sorción de humedad, microscopía de platina caliente y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN). En general, la sal de HBr de la forma A está de acuerdo con una sal cristalina del compuesto de fórmula I, que contiene disolvente(s) residual(es).

25 En la figura 1 se muestra un patrón de XRPD representativo de la forma cristalina A. Algunos picos del XRPD de la forma cristalina A se resumen en la tabla I.

Tabla I. Picos de difracción de rayos X para la forma A

Ángulo dos-theta (°)	Distancia <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
7,48 ± 0,10	11,816 ± 0,160	100
9,29 ± 0,10	9,523 ± 0,103	6
10,82 ± 0,10	8,174 ± 0,076	12
11,30 ± 0,10	7,830 ± 0,070	6
13,07 ± 0,10	6,773 ± 0,052	1
13,34 ± 0,10	6,638 ± 0,050	2
13,97 ± 0,10	6,338 ± 0,045	1
14,60 ± 0,10	6,067 ± 0,042	4
14,83 ± 0,10	5,975 ± 0,040	10
15,85 ± 0,10	5,590 ± 0,035	2
16,55 ± 0,10	5,357 ± 0,032	5
16,98 ± 0,10	5,221 ± 0,031	2
18,07 ± 0,10	4,910 ± 0,027	5
18,70 ± 0,10	4,744 ± 0,025	6
20,12 ± 0,10	4,413 ± 0,022	1
20,92 ± 0,10	4,247 ± 0,020	9
21,21 ± 0,10	4,189 ± 0,020	3
21,50 ± 0,10	4,133 ± 0,019	20
21,90 ± 0,10	4,058 ± 0,018	14
22,05 ± 0,10	4,031 ± 0,018	13
22,71 ± 0,10	3,915 ± 0,017	15
23,03 ± 0,10	3,862 ± 0,017	5
23,32 ± 0,10	3,814 ± 0,016	3
23,96 ± 0,10	3,714 ± 0,015	7
25,64 ± 0,10	3,475 ± 0,013	1
26,09 ± 0,10	3,416 ± 0,013	5
26,43 ± 0,10	3,372 ± 0,013	16
26,67 ± 0,10	3,343 ± 0,012	13
26,88 ± 0,10	3,317 ± 0,012	5
27,69 ± 0,10	3,222 ± 0,011	1
28,19 ± 0,10	3,166 ± 0,011	6
28,51 ± 0,10	3,131 ± 0,011	8
29,26 ± 0,10	3,053 ± 0,010	3
29,90 ± 0,10	2,988 ± 0,010	3

Los datos de XRPD presentaban una resolución de los picos indicativa de material cristalino. El patrón de XRPD se indexó satisfactoriamente, indicando que la muestra está compuesta principalmente de una sola fase cristalina. El grupo espacial de acuerdo con el símbolo de extinción asignado, así como los parámetros de la celda unidad y cantidades derivadas se encuentran tabuladas en la tabla II. Debido a que el compuesto de fórmula I es un racemato, son posibles los grupos espaciales tanto P1 (n°1) como P-1 (n°2) para la celda unidad de la sal de HBr. Estos grupos espaciales no se pueden distinguir basándose solo en la indexación.

Los datos de termogravimetría muestran una pérdida de ~0,4% en peso entre ~25°C y ~114°C, seguida de una pérdida de ~0,3% en peso entre ~142°C y ~218°C. Ambas pérdidas de peso pueden deberse a la liberación de disolventes residuales, posiblemente etanol y/o agua. A ~259°C (inicio), se produce una pérdida marcada, atribuible posiblemente a la descomposición.

Tabla II

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O·HBr				
Sistema cristalino	Triclínico				
Grupo espacial	P1 o P-1	<i>a</i>	8,554 Å	α	77,32°
		<i>b</i>	9,753 Å	β	72,71°
		<i>c</i>	12,610 Å	γ	83,96°
V	979,06 Å ³				
V/Z (Å ³ /celda)	489,5				
Z' / Z	2/2 o 1/2				
D _c	1,46 g/cm ³				

El termograma de DSC presentaba una fuerte endoterma ancha a $\sim 274,2^{\circ}\text{C}$ (máximo del pico), atribuible a la descomposición.

Los datos de sorción de humedad están de acuerdo con un material higroscópico limitado. Los datos muestran una pérdida de $\sim 0,3\%$ en peso tras equilibrio a $\sim 5\%$ de HR. Se observa una ganancia de $1,0\%$ en peso tras un aumento en la humedad relativa de $\sim 5\%$ a 95% de HR. Se observa una pérdida de $\sim 1,0\%$ en peso tras una disminución en humedad relativa de $\sim 95\%$ a $\sim 5\%$ de HR.

Los desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) en la región de $\sim 7,0\text{-}8,5$ y los valores integrados están todos de acuerdo con una sal del compuesto de fórmula I. El pico a $\sim 1,06$ ppm se puede atribuir probablemente a $\sim 0,02$ moles de etanol por mol del compuesto de fórmula I.

10 La microscopía en platina caliente se llevó a cabo en la sal de HBr de la forma A en condiciones en seco, así como usando aceite mineral. En ambas condiciones, la microscopía en platina caliente de la sal de HBr no puso de manifiesto cambios físicos en el material antes de la fusión. El material fundía entre ~ 218 y $\sim 228^{\circ}\text{C}$. El enfriamiento de inactivación del material usando hielo seco produjo sólidos marrones indicando la descomposición al fundir. El calentamiento del material de nuevo a temperatura ambiente dio un aceite marrón.

15 Se llevaron a cabo estudios de microscopía térmica adicionales usando diferentes disolventes para evaluar cualquier cambio en la morfología física (tabla III). Se llevaron a cabo seis experimentos en los que una pequeña cantidad de la sal de HBr de la forma A se disolvió en hexafluoroisopropanol o dimetilsulfóxido seguido de calentamiento para evaporar el disolvente. En cinco de los seis experimentos, el disolvente se separó rápidamente seguido de enfriamiento del portaobjetos sobre hielo seco para intentar formar un vidrio. En un experimento, el disolvente se separó lentamente por calentamiento gradual. La separación del hexafluoroisopropanol lentamente o rápidamente produjo sólidos blancos de morfología desconocida, demostrando la birrefringencia y extinción. La evaporación del dimetilsulfóxido seguido de enfriamiento inmediato sobre hielo dio como resultado un vidrio. Sin embargo, la adición de disolvente (metanol, agua o tolueno) y tensión de vapor a temperatura elevada, visualmente no parecía que cristalizara el vidrio.

25 Tabla III

Condiciones	Temp ($^{\circ}\text{C}$)	Velocidad de calentamiento ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	Observación	
Forma A (seca)	23	20	Agujas	
	90	5	Sin cambio	
	103	5	-	
	105	5	No sublima	
	180	20	Sin cambio	
	218	5	Inició de fusión	
	228	5	Fusión completa	
	-	Enfriada sobre hielo seco		Sólidos parduscos
	23	-	Aceite marrón	
Forma A en aceite mineral	22	20	Varillas	
	88	20	Sin cambio	
	165	20	Sin cambio	
	200	5	Sin cambio	
	219	5	Inicio de fusión	

Ejemplo 3

Solubilidad de la forma A

30 La solubilidad de la sal de HBr de la forma A en disolventes seleccionados se valoró mediante adición de disolvente en condiciones ambientales para proporcionar información preliminar para el cribado de polimorfos. Como se muestra en la tabla IV, la sal de HBr eran fácilmente soluble en hexafluoroisopropanol (>128 mg/ml) y en dimetilformamida (>114 mg/ml). Este material es bastante soluble en metanol, metanol/cloroformo (1:1), y metanol/tetrahidrofurano ($\sim 14 - 20$ mg/ml). Se valoró que era ligeramente soluble en etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezcla de *t*-butanol/agua 1:1 ($\sim 3 - 7$ mg/ml), y presentaba una solubilidad inferior a ~ 2 mg/ml en acetona, acetoneitrilo, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, alcohol isopropílico, nitrometano, tetrahidrofurano, tolueno, agua, y mezclas de dimetilformamida/agua (1:4 y 1:9).

Tabla IV

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Acetona	< 2
ACN	< 2
Cloroformo	< 2
DCM	< 2
DMF	> 114
EtOH	3
EtOAc	< 2
HFIPA	> 128
IPA	< 2
MeOH	18
Nitrometano	< 2
TFE	7
THF	< 2
Tolueno	< 2
Agua	< 2
<i>t</i> -Butanol/agua (1:1)	7
<i>t</i> -Butanol/agua (3:1)	6
DMF/agua (1:1)	30
DMF/agua (1:2)	4
DMF/agua (1:4)	< 2
DMF/agua (1:9)	< 2
MeOH/cloroformo (1:1)	16
MeOH/THF (1:1)	14

Ejemplo 4

- 5 Cribado de polimorfos de una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol
- a. Evaporación
- Las disoluciones generadas a temperatura ambiente se dejaron evaporar hasta sequedad desde una placa de pocillos abierta (evaporación rápida, ER) o desde una placa de pocillos cubierta con papel de aluminio que contiene un orificio (evaporación lenta, EL).
- 10 b. Evaporación rotatoria
- Se generaron disoluciones a temperatura ambiente y se filtraron. Después se separaron los disolventes usando un rotavapor (RV) a elevada temperatura.
- c. Experimentos de enfriamiento de una disolución
- 15 Se prepararon disoluciones que contenían la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina A, a elevada temperatura, se filtraron en caliente, y se dejaron enfriar a temperatura ambiente bien apagando el dispositivo de calentamiento (enfriamiento lento, EnL), poniendo las disoluciones filtradas en una placa de agitación ambiente (enfriamiento rápido, EnR) o filtrando en caliente las muestras en recipientes enfriados (enfriamiento inmediato, EnI). Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración a vacío.
- 20 d. Experimentos de disolvente-antidisolvente
- Se generaron disoluciones por adición de un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente y se filtraron. Se añadió un exceso de antidisolvente. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración a vacío.
- e. Experimentos de suspensión
- 25 Se prepararon suspensiones por adición de un disolvente o mezcla de disolventes a la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina A. Después las mezclas se agitaron en un vial sellado a temperatura ambiente o una temperatura fijada. Después de una cantidad de tiempo dada, los sólidos se aislaron por filtración a vacío.
- f. Difusión de vapor

Se llevaron a cabo experimentos de difusión de vapor disolviendo la sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en la forma cristalina A en un disolvente o mezcla de disolventes y poniendo el vial que contenía la solución en una cámara cerrada que contenía un antidisolvente.

g. Experimentos de calor y tensión de vapor

- 5 Las muestras se pusieron en una jarra de HR de humedad relativa especificada a temperatura ambiente o temperatura elevada durante una cantidad de tiempo dada. Las muestras se pusieron en un horno de calentamiento/vacío a la temperatura especificada para la tensión térmica.

10 En resumen, se obtuvo la forma A en la mayoría de los experimentos. Se obtuvieron otros materiales cristalinos que presentaban patrones de XRPD diferentes, que se designaron como las formas C, D y E. Se aislaron dos formas cristalinas adicionales, designadas formas B y F, como mezclas con la forma A. La tabla V resume las condiciones de preparación de las diferentes formas cristalinas.

15 Se hicieron dos intentos de preparar la sal de HBr del compuesto de fórmula I amorfa para usar durante los experimentos a microescala y escala media. El primer intento por evaporación rotatoria de la sal de HBr del hexafluoroisopropanol a temperatura elevada, dio un material designado como forma A más forma F desordenadas basándose en los resultados de XRPD. Esta mezcla desordenada era uno de los materiales de partida para los experimentos a microescala. No se llevó a cabo caracterización adicional en esta mezcla desordenada de la forma A más la forma F.

Tabla V

Forma	Condiciones de preparación	Información adicional
B	Hexafluoroisopropanol/ACN (Disolvente/antidisolvente)	El secado a vacío dio material principalmente de acuerdo con la forma A y una cantidad minoritaria de la forma B
C	Enfriamiento desde metanol/tolueno (1:1)	Datos de acuerdo con un solvato de tolueno de la sal de HBr que contenía aproximadamente de 0,4 a 0,5 moles de tolueno por mol de la sal de HBr. El secado a vacío dio una mezcla de las formas A y C.
D	Suspensión en etanol a aproximadamente 40°C y enfriamiento desde etanol/agua (4:1).	Similar al patrón de XRPD de la forma A. El secado a vacío dio la forma A.
E	Suspensión de mezcla de formas A y E en DMF/agua (1:3) a aproximadamente 40°C	Datos de indexación y RMN sugieren que la forma E es una base libre. La forma E sigue igual después de secado a vacío.
F	Evaporación rotatoria del hexafluoroisopropanol	Se aisló la forma F como una mezcla con la forma A. Los picos en un patrón de XRPD atribuibles a la forma F son similares a los de la forma C.

- 20 Un segundo intento para preparar la sal de HBr del compuesto de fórmula I amorfa por liofilización desde *t*-butanol/agua (1:1) dio un material designado como forma A desordenada basándose en los resultados de XRPD. Este material desordenado se usó para un número limitado de experimentos a escala media.

25 Los resultados de un cribado de polimorfos de la sal de HBr llevado a cabo en una placa de 96 pocillos a microescala así como a escala media, se presentan en las tablas VI-XIII. El material sólido aislado durante el cribado se analizó por XRPD.

Tabla VI

Disolvente	Condiciones	Observación
HFIPA	Disuelto en el disolvente, calentado rápidamente en placa calefactora a 110°C, y enfriamiento sobre hielo seco	Sólidos blancos, morfología desconocida
HFIPA	Disuelto en el disolvente y calentado gradualmente en placa calefactora	Sólidos blancos, morfología desconocida
DMSO/MeOH	Disuelto en DMSO, calentado rápidamente en placa calefactora, y enfriado sobre hielo seco Gota de MeOH añadida, evaporado a TA 40% de tensión de HR a 50°C durante 4 días	Vidrio amarillo
DMSO/MeOH	Disuelto en DMSO, calentado rápidamente en placa calefactora, y enfriado sobre hielo seco Gota de MeOH añadida, evaporado en hielo seco 40% de tensión de HR a 50°C durante 4 días	Vidrio amarillo
DMSO/agua	Disuelto en DMSO, calentado rápidamente en placa calefactora, y enfriado sobre hielo seco Gota de agua añadida, evaporado a TA 40% de tensión de HR a 50°C durante 4 días	Vidrio amarillo
DMSO/tolueno	Disuelto en DMSO, calentado rápidamente en placa calefactora, y enfriado sobre hielo seco Gota de tolueno añadida, evaporado sobre hielo seco 40% de tensión de HR a 50°C durante 4 días	Vidrio amarillo

Cribado de polimorfos a microescala (placa de 96 pocillos)

- 5 La placa de 96 pocillos se dividió en cuatro zonas basándose en la técnica de cristalización: (i) evaporación lenta desde la disolución (tabla VII), (ii) evaporación rápida desde la disolución (tabla VIII), (iii) evaporación lenta desde una suspensión de material desordenado (tabla IX), y (iv) evaporación rápida desde una suspensión de material desordenado (tabla X). Se usó una variedad de disolventes y mezclas de disolventes para variar las condiciones de cristalización.
- 10 Aproximadamente dos tercios de los experimentos a microescala dieron un material de acuerdo con la forma A. Los pocillos restantes dieron dos nuevos materiales designados como la forma B y forma C o mezclas de estos materiales y la forma A. Los resultados indican que la forma B no se aisló como material puro.
- Se obtuvieron mezclas de formas A y B en las siguientes condiciones experimentales: evaporación lenta o rápida de una mezcla 1:1 de hexafluoroisopropanol/acetonitrilo, hexafluoroisopropanol/nitrometano o hexafluoroisopropanol/agua.
- 15 La forma C se obtuvo de la evaporación lenta de una mezcla 2:1 de metanol/tolueno. También se obtuvieron mezclas de la forma A y forma C a partir de mezclas de disolventes que contenían tolueno. Los resultados de XRPD también indican mezclas de las formas A y F de varias condiciones experimentales y mezclas de disolventes. Dos experimentos de una evaporación lenta de una suspensión en tetrahidrofurano y una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y etanol dieron un material principalmente de acuerdo con la forma A con un pico adicional observado a $2\theta \sim 6,8^\circ$. Un solo experimento de evaporación lenta de una mezcla de metanol/nitrometano 2:1 dio material que presentaba un patrón de XRPD idéntico a la forma A con un pico extra a $2\theta \sim 19,1^\circ$.
- 20

Tabla VII. Cribado de polimorfos de la sal de HBr usando la forma A como material de partida (Evaporación lenta a microescala)

Disolvente	Observaciones	Resultados de XRPD
HFIPA/ACN(1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + B
HFIPA/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/heptano (1: 1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/IPA(1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/THF (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/nitrometano (1:1)	Morfología desconocida, varillas	Formas A + B
HFIPA/CHCl ₃ (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/EtOAc (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/IPE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/MEK (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
HFIPA/tolueno (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/agua (1:1)	Morfología desconocida, placas	Formas A + B
MeOH/ACN (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/EtOH (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/heptano (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/IPA (2:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
MeOH/THF (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/nitrometano (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A + pico a $2\theta \sim 19,1^\circ$
MeOH/CHCl ₃ (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/EtOAc (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/IPE (2:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
MeOH/MEK (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/tolueno (2:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma C
MeOH/agua (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A

Tabla VIII. Cribado de polimorfos de la sal de HBr usando la forma A como material de partida (Evaporación rápida a microescala)

5

Disolvente	Observaciones	Resultados de XRPD
HFIPA/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + B
HFIPA/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, varillas	Formas A + F
HFIPA/heptano (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/IPA(1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/THF (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/nitrometano (1:1)	Morfología desconocida, agujas	Formas A + B
HFIPA/CHCl ₃ (1:1)	Morfología desconocida, placas	Formas A + F
HFIPA/EtOAc (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/IPE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + F
HFIPA/MEK (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
HFIPA/tolueno (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + C
HFIPA/agua (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + B
MeOH/ACN (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/EtOH (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/heptano (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/IPA (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/THF (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/nitrometano (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A + pico a $2\theta \sim 19,1^\circ$
MeOH/CHCl ₃ (2:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
MeOH/EtOAc (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/IPE (2:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
MeOH/MEK (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/tolueno (2:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + C
MeOH/agua (2:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A

Tabla IX. Cribado de polimorfos de la sal de HBr usando la forma A desordenada como material de partida (Evaporación lenta/suspensión a microescala)

Disolvente	Observaciones	Resultados de XRPD
Acetona/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
CHCl ₃ /TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Nitrometano/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Acetona/agua (1:1)	Morfología desconocida, varillas	Forma A
Acetona	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPE	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
EtOAc/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
ACN/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Agua/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
THF/agua (1:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
CHCl ₃	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPA	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
THF/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + un pico a $2\theta \sim 6,8^\circ$
MEK/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Heptano/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
EtOH/agua (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
EtOH	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Heptano	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Tolueno/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + C
IPE/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPA/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPA/agua (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
THF	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + pico a $2\theta \sim 6,8^\circ$
MEK	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A

Tabla X. Cribado de polimorfos de la sal de HBr usando la forma A desordenada como material de partida (Evaporación rápida/suspensión a microescala)

5

Disolvente	Observaciones	Resultados de XRPD
Acetona/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
CHCl ₃ /TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Nitrometano/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Acetona/agua (1:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
TFE	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Tolueno	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
EtOAc/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
ACN/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Agua/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
THF/agua (1:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
ACN	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Nitrometano	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
THF/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
MEK/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Heptano/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
EtOH/agua (1:1)	Morfología desconocida, agujas	Forma A
EtOAc	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Agua	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Tolueno/EtOH (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + C
IPE/TFE (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPA/ACN (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
IPA/agua (1:1)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
MeOH	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A

Cribado de polimorfos a escala media

Los experimentos a escala media se diseñaron usando la información preliminar obtenida de los experimentos a microescala. Se llevaron a cabo una variedad de condiciones de cristalización, que se dirigían a la generación de sólidos en condiciones termodinámicas y cinéticas de crecimiento. Los experimentos incluían enfriamientos

10

(enfriamientos lento, rápido e inmediato), precipitaciones con disolvente/antisolvente, difusión de vapor con un antisolvente y suspensiones a temperatura elevada y ambiente en una variedad de disolventes y mezclas de disolventes. Se usaron la forma A o forma A desordenada de la sal de HBr como los materiales de partida.

- 5 Todos los sólidos aislados en suficiente cantidad se analizaron por difracción de rayos X de polvo. La tabla XI resume los experimentos realizados usando la forma A, mientras que la tabla XII resume los experimentos realizados usando diferentes formas de la sal de HBr. La tabla XIII resume las condiciones para experimentos de aumento de escala que se dirigen a dos materiales.

Tabla XI. Cribado de polimorfos de la sal de HBr usando la forma A como material de partida

Disolvente	Condiciones	Observaciones	Resultados de XRPD
tBuOH/agua (1:1)	Enfriamiento lento desde ~70°C a TA, agitado a TA durante ~3 días	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + forma E minoritaria
tBuOH/agua (1:2)	Enfriamiento lento desde ~70°C a TA, agitado a TA durante ~3 días, filtración a vacío (delicuescencia de algunos sólidos)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + forma E minoritaria
DMF/CHCl ₃	Difusión de vapor	Estructuras de tipo placas, varillas	Forma A
DMF/agua	Precipitación con disolvente/antisolvente, suspensión a TA durante ~1 día, filtración a vacío (delicuescencia de algunos sólidos)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + forma E minoritaria
DMF/ACN (1:2)	Enfriamiento rápido desde ~78°C a TA (transparente), mantenido en congelador durante ~8 días	Disolución transparente	-
DMF/agua (~1:4)	Enfriamiento lento desde ~80°C a TA (sólidos después de ~30 min), agitado a TA durante ~1 día, filtración a vacío (delicuescencia de algunos sólidos)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma E (desordenada)
EtOH	Suspensión a ~40°C durante ~4 días	Morfología desconocida, agregados opacos, pocas varillas	Forma D
EtOH/agua (4:1)	Enfriamiento lento desde ~70°C a TA (pocas agujas), mantenido en el frigorífico durante ~2 días	Varillas	Forma D
EtOAc	Suspensión a ~45°C durante ~4 días	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + un hombro a 2θ ~6,8°
HFIPA/acetona	Precipitación con disolvente/antisolvente, suspensión a TA durante ~1 día	Morfología desconocida, agujas	Forma A
HFIPA/ACN	Precipitación con disolvente/antisolvente	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
HFIPA/nitrometano	Precipitación con disolvente/antisolvente	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + B
MeOH/nitrometano (1:1)	Enfriamiento rápido desde ~60°C a TA (transparente), mantenido en congelador durante ~4 días	Morfología desconocida, varillas	Forma A
MeOH/tolueno (1:1)	Enfriamiento rápido desde ~56°C a TA (transparente), mantenido en congelador durante ~2 días	Morfología desconocida, agregados opacos	forma C
THF/EtOH (1:1)	Enfriamiento inmediato desde ~56°C a TA (transparente), mantenido en congelador durante ~1 día	Morfología desconocida, agregados opacos, pocas varillas	Forma A
Tolueno	Suspensión a ~60°C durante ~4 días	Morfología desconocida, agregados opacos	forma C + Forma A minoritaria
Agua	Suspensión a ~60°C durante ~5 o ~7 días	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + forma E minoritaria

Tabla XII. Cribado de polimorfos

Material de partida	Condiciones	Observaciones	Resultados de XRPD
Forma A desordenada	EtOH, Enfriamiento lento desde ~66°C a TA	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A
Forma A desordenada	Tensión de vapor ~94% de HR a TA durante ~3 días	Morfología desconocida, agregados opacos	A desordenada
Forma C	Horno con vacío a -80°C durante ~1 día	Morfología desconocida, agregados opacos, varillas	Formas A + C
Forma D	Horno con vacío a ~40°C durante ~3 días	Morfología desconocida, agregados opacos, varillas	Forma A
Formas A + B	Horno con vacío a ~60°C durante ~1 día	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma A + forma B minoritaria
Forma E	Horno con vacío a ~60°C durante ~2 días	Morfología desconocida, agregados opacos	forma E

Tabla XIII. Experimentos de aumento de escala que se dirigen a potenciales polimorfos de la sal de HBr

Forma objetivo	Condiciones	Observaciones	Resultados de XRPD
C	API disuelto en MeOH/tolueno (1:1) a ~56°C, enfriamiento rápido desde ~56°C a TA (muy pocos sólidos), mantenido en congelador durante ~4 días (rendimiento: ~34%)	Morfología desconocida, agregados opacos, varillas	Forma C
E	DMF/agua (1:2), suspensión a TA durante ~7 días, filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + E
	DMF/agua (1:3), suspensión a TA durante ~6 días, filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración)	Morfología desconocida, agregados opacos, varillas	Formas A + E
	DMF/agua (1:3), suspensión a TA durante ~6 días, filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración) DMF/agua (1:3), suspensión a ~40°C durante ~5 días, filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración)	Morfología desconocida, agregados opacos, varillas	forma E
	DMF/agua (1:3), suspensión a ~35°C durante ~4 días, filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración)	Morfología desconocida, agregados opacos	Forma E + forma A minoritaria
	DMF/agua (1:3), suspensión a ~40°C durante ~6 días (solución espesa después de ~2 días, más disolvente añadido para facilitar la suspensión), filtración a vacío (sólidos lavados con agua durante la filtración)	Morfología desconocida, agregados opacos	Formas A + E

- 5 Se han llevado a cabo dieciséis experimentos a media escala usando la forma A de la sal como material de partida. Se obtuvo material de acuerdo con la forma A en cinco de esos experimentos: difusión de cloroformo en una disolución de dimetilformamida de la sal de HBr, experimentos de disolvente/antidisolvente usando hexafluoroisopropanol/acetoneitrilo y hexafluoroisopropanol/acetona, enfriamiento inmediato a partir de una mezcla de tetrahidrofurano y etanol 1:1, enfriamiento rápido a partir de una mezcla de metanol y nitrometano 1:1.
- 10 La forma B se obtuvo solo una vez como una mezcla con la forma A de un experimento de disolvente/antidisolvente usando hexafluoroisopropanol/nitrometano.
- La forma C pura se obtuvo exclusivamente del enfriamiento rápido de una disolución de la sal de HBr en metanol/tolueno (1:1). Una suspensión en tolueno a elevada temperatura dio como resultado material de acuerdo con la forma C con una pequeña cantidad de la forma A.
- 15 La forma E se obtuvo como un material desordenado a partir de un experimento de enfriamiento lento en una mezcla de dimetilformamida/agua. La suspensión de la forma A en agua durante aproximadamente 7 días a ~60°C dio como resultado material de acuerdo con una mezcla de las formas A y E. Dos experimentos adicionales que contenían agua dieron como resultado material que estaba de acuerdo principalmente con la forma A pero puede contener una cantidad muy pequeña de la forma E.
- 20 La forma D se obtuvo a partir de dos experimentos: suspensión a temperatura elevada en etanol y un experimento de enfriamiento lento en etanol/agua (4:1). Los resultados de XRPD indican que la forma D es similar a la forma A, pero se observa un cambio significativo por encima de 2θ 20°. La similitud entre los dos patrones de XRPD sugiere

que los dos materiales pueden estar estructuralmente relacionados.

Una suspensión en acetato de etilo a $\sim 45^{\circ}\text{C}$ dio como resultado material de acuerdo con la forma A con un hombro a $2\theta \sim 6,8^{\circ}$, similar a un pico observado durante los experimentos a microescala.

5 Se llevaron a cabo seis experimentos usando la forma A desordenada como material de partida. El uso de la forma A desordenada preparada por liofilización dio como resultado la forma A cristalina a partir de un experimento de enfriamiento lento en etanol, pero permanecía desordenada tras exposición a $\sim 94\%$ de humedad relativa durante aproximadamente tres días. El secado de la mezcla de las formas A y B a vacío a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente dos días, dio como resultado material principalmente de acuerdo con la forma A con una cantidad minoritaria de la forma B. El secado de la forma C a vacío a $\sim 80^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente un día dio como resultado una mezcla de las formas A y C.

10 El secado de la forma D a vacío a $\sim 40^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente tres días dio como resultado material de acuerdo con la forma A. No se observaron cambios en el patrón de XRPD de la forma E después de secado a vacío a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente dos días.

15 La forma C se preparó en una escala de ~ 400 mg, usando el mismo método que el usado durante los experimentos a escala media; el rendimiento fue $\sim 34\%$. Se llevaron a cabo cinco experimentos a escala grande en un intento de aislar la forma E pura, en los que se variaron las relaciones de disolventes, actividades del agua y temperatura. La forma E pura se aisló de una suspensión de una mezcla de la forma A y forma E en un sistema de disolventes de dimetilformamida/agua (1:3) a $\sim 40^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente cinco días. Los sólidos se lavaron con agua durante la filtración con el intento de eliminar la dimetilformamida residual.

20 **Ejemplo 5**

Caracterización de la forma C

25 La forma C se caracterizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD), termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis de sorción de humedad y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN). Los datos de caracterización están de acuerdo con una sal de HBr cristalina solvatada del compuesto de fórmula I, que contiene probablemente tolueno.

En la figura 2 se muestra un patrón de XRPD representativo de la forma cristalina C. Algunos picos del XRPD de la forma cristalina C se resumen en la tabla XIV.

Tabla XIV. Picos de difracción de rayos X para la forma C

Ángulo dos-theta (°)	Distancia d (Å)	Intensidad (%)
6,57 ± 0,10	13,447 ± 0,208	100
9,63 ± 0,10	9,183 ± 0,096	3
11,89 ± 0,10	7,445 ± 0,063	2
12,94 ± 0,10	6,842 ± 0,053	2
13,17 ± 0,10	6,721 ± 0,051	7
13,49 ± 0,10	6,563 ± 0,049	1
15,18 ± 0,10	5,837 ± 0,038	2
15,40 ± 0,10	5,755 ± 0,037	8
16,18 ± 0,10	5,477 ± 0,034	13
16,88 ± 0,10	5,251 ± 0,031	8
17,47 ± 0,10	5,077 ± 0,029	1
17,65 ± 0,10	5,024 ± 0,028	1
18,20 ± 0,10	4,873 ± 0,027	4
18,39 ± 0,10	4,825 ± 0,026	20
18,62 ± 0,10	4,765 ± 0,025	2
19,32 ± 0,10	4,593 ± 0,024	7
19,81 ± 0,10	4,482 ± 0,023	8
20,01 ± 0,10	4,438 ± 0,022	6
20,34 ± 0,10	4,365 ± 0,021	5
20,96 ± 0,10	4,238 ± 0,020	7
21,30 ± 0,10	4,172 ± 0,019	4
21,53 ± 0,10	4,128 ± 0,019	19
21,93 ± 0,10	4,053 ± 0,018	2
22,30 ± 0,10	3,987 ± 0,018	13
22,53 ± 0,10	3,946 ± 0,017	19
22,95 ± 0,10	3,875 ± 0,017	4
23,08 ± 0,10	3,853 ± 0,017	4
23,94 ± 0,10	3,718 ± 0,015	1
24,25 ± 0,10	3,670 ± 0,015	1
24,60 ± 0,10	3,618 ± 0,015	18
25,27 ± 0,10	3,524 ± 0,014	6
25,52 ± 0,10	3,490 ± 0,013	6
25,71 ± 0,10	3,465 ± 0,013	32
26,04 ± 0,10	3,422 ± 0,013	8
26,69 ± 0,10	3,340 ± 0,012	6
27,03 ± 0,10	3,299 ± 0,012	2
27,25 ± 0,10	3,273 ± 0,012	3
27,65 ± 0,10	3,227 ± 0,011	2
27,81 ± 0,10	3,208 ± 0,011	4
28,11 ± 0,10	3,174 ± 0,011	12
28,48 ± 0,10	3,134 ± 0,011	8
28,63 ± 0,10	3,118 ± 0,011	4
29,85 ± 0,10	2,993 ± 0,010	3

Los datos de XRPD presentaban una resolución de los picos indicativa de material cristalino. El patrón de se indexó satisfactoriamente, indicando que la muestra está compuesta principalmente de una sola fase cristalina. El grupo espacial de acuerdo con el símbolo de extinción asignado, así como los parámetros de la celda unidad y cantidades derivadas, se encuentran tabulados en la tabla XV. Son posibles los grupos espaciales tanto P1 como P-1 para la celda unidad de la forma C. Estos grupos espaciales no se pueden distinguir basándose solo en la indexación. El volumen indexado de 557,1 Å³/unidad de fórmula para la forma C es significativamente mayor que el volumen indexado de 489,5 Å³/unidad de fórmula para la forma A. La diferencia de 67,6 Å³/unidad de fórmula es suficiente para aproximadamente 3 moles de agua o medio mol de tolueno por unidad de fórmula.

5

10

Tabla XV

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O·HBr				
sistema cristalino	Triclínico				
Grupo espacial	P1 o P-1	a	8,602 Å	α	107,44 °
		b	9,767 Å	β	91,55 °
		c	14,118 Å	γ	98,96 °
V	1114,3 Å ³				
V/Z (Å ³ /unidad asim.)	557,1				
Z' / Z	2/2 o 1/2				
D _c	1,282 g/cm ³				

5 Los datos termogravimétricos muestran una pérdida de ~10% en peso entre ~132°C y ~253°C, probablemente asociada con la pérdida de ~0,5 moles de tolueno por mol de sal de HBr. Aunque los resultados de indexación indican la posibilidad de la presencia de tolueno o agua, la pérdida de peso observada en este intervalo de temperatura se correlaciona mejor con la posibilidad de un solvato de tolueno. Se observa una pérdida de peso marcada a ~263°C, probablemente asociada con la descomposición. El secado a vacío de la forma C a ~80°C durante un día dio como resultado una mezcla de las formas A y C.

10 El termograma de DSC muestra una pequeña endoterma ancha con un máximo del pico a ~222,4°C probablemente asociada con la pérdida de disolvente observada en la termogravimetría. Se observa una endoterma aguda fuerte a ~272,9°C, probablemente asociada con la fusión del material simultánea a la descomposición.

15 Los desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) en la región de ~7,0-8,5 ppm y los valores integrados están todos de acuerdo con una sal de HBr del compuesto de fórmula I. Los picos a ~7,25, ~7,18 y ~2,31 ppm son atribuibles a ~0,4 moles de tolueno por mol del compuesto de fórmula I. El pico a ~3,5 ppm se puede atribuir probablemente al agua.

Ejemplo 6

Caracterización de la forma E

20 La forma E se caracterizó por difracción de rayos X de polvo (XRPD), termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis de sorción de humedad, espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) y análisis elemental. La forma E era físicamente estable tras secado a vacío a ~60°C durante dos días.

En la figura 3 se muestra un patrón de XRPD representativo de la forma cristalina E. Algunos picos del XRPD de la forma cristalina E se resumen en la tabla XVI.

Tabla XVI. Picos de difracción de rayos X para la forma E

Ángulo dos-theta (°)	Distancia d (Å)	Intensidad (%)
6,42 ± 0,10	13,762 ± 0,217	49
8,04 ± 0,10	10,992 ± 0,138	100
9,68 ± 0,10	9,136 ± 0,095	8
11,65 ± 0,10	7,594 ± 0,066	10
12,89 ± 0,10	6,868 ± 0,053	8
13,66 ± 0,10	6,483 ± 0,048	6
13,79 ± 0,10	6,421 ± 0,047	8
15,71 ± 0,10	5,639 ± 0,036	4
15,96 ± 0,10	5,551 ± 0,035	12
16,15 ± 0,10	5,489 ± 0,034	10
16,43 ± 0,10	5,394 ± 0,033	11
18,54 ± 0,10	4,786 ± 0,026	19
19,47 ± 0,10	4,558 ± 0,023	54
20,21 ± 0,10	4,394 ± 0,022	13
20,54 ± 0,10	4,323 ± 0,021	10
20,94 ± 0,10	4,241 ± 0,020	36
21,48 ± 0,10	4,137 ± 0,019	23
21,73 ± 0,10	4,090 ± 0,019	6
22,60 ± 0,10	3,935 ± 0,017	22
23,13 ± 0,10	3,845 ± 0,016	21
23,38 ± 0,10	3,804 ± 0,016	14
24,34 ± 0,10	3,657 ± 0,015	4
24,84 ± 0,10	3,585 ± 0,014	55
25,04 ± 0,10	3,556 ± 0,014	28
25,26 ± 0,10	3,526 ± 0,014	11
25,67 ± 0,10	3,470 ± 0,013	15
26,14 ± 0,10	3,409 ± 0,013	17
26,73 ± 0,10	3,336 ± 0,012	14
26,89 ± 0,10	3,315 ± 0,012	15
27,14 ± 0,10	3,285 ± 0,012	30
27,68 ± 0,10	3,223 ± 0,011	41
28,33 ± 0,10	3,150 ± 0,011	11
29,18 ± 0,10	3,060 ± 0,010	6
29,89 ± 0,10	2,990 ± 0,010	12

- 5 Los datos de XRPD presentaban una resolución de los picos indicativa de material cristalino. El patrón de se indexó satisfactoriamente, indicando que la muestra está compuesta principalmente de una sola fase cristalina. Los grupos espaciales de acuerdo con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unidad y cantidades derivadas, se encuentran tabulados en la tabla XVII. El volumen indexado de 448,1 Å³/unidad de fórmula para la forma E es significativamente menor que el volumen indexado de 489,5 Å³/unidad de fórmula para la forma A. La diferencia de 41,4 Å³ por unidad de fórmula es suficiente para un mol de HBr por unidad de fórmula.
- 10 Los datos termogravimétricos muestran una pérdida de ~11,9% en peso entre ~26°C y ~81°C, probablemente asociada con la liberación de agua superficial. Se observa una pérdida adicional de ~2,1% en peso entre ~100°C y ~182°C, que posiblemente se puede atribuir a la liberación de ~0,5 moles de agua o ~0,1 moles de dimetilformamida. Se produce una pérdida marcada a ~227°C, probablemente asociada con la descomposición.
- 15 El termograma de DSC presentaba una endoterma aguda a ~-2,0°C seguida de una endoterma ancha a ~75,3°C probablemente asociada con la fusión de agua residual seguido de la liberación del agua residual. Se observa una endoterma fuerte a ~173,6°C, que se puede atribuir a la fusión del material. Recristaliza un nuevo material a partir del fundido, como sugiere la exoterma a ~185,9°C y después procede a fundirse como indica la endoterma aguda a ~200,8°C.
- 20 Los datos de sorción de humedad están de acuerdo con un material higroscópico limitado. Los datos muestran una pérdida de ~0,2% en peso tras equilibrio a ~5% de HR. Se observa una ganancia de 0,6% en peso entre ~5% y 95% de HR. Se observó una pérdida de ~0,6% en peso después de disminuir la humedad relativa a ~5% de HR.

Tabla XVII

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O·HBr (sal de HBr) C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O (base libre)			
Sistema cristalino	ortorrómbico			
Grupo espacial	<i>a</i>	7,166 Å	α	90°
	<i>b</i>	18,223 Å	β	90°
	<i>c</i>	27,449 Å	γ	90°
V	3584,5 Å ³			
V/Z (Å ³ /unidad asim.)	448,1			
Z' / Z	2/8 o 1/8			
<i>D_c</i>	1,59 g/cm ³ (sal de HBr) 1,29 g/cm ³ (base libre)			

- 5 Sin embargo, el análisis elemental, indica la presencia de bromuro, aunque aproximadamente con la mitad del porcentaje esperado si la sal 1:1 estuviera todavía intacta (Valores previstos para C₁₉H₁₇BrFN₅O: C: 53,04%, H: 3,98%, N: 16,28%, Br: 18,57%; Valores previstos para C₁₉H_{16,5}Br_{0,5}FN₅O: C: 58,54%, H: 4,27%, N: 17,97%, Br: 10,25%; Valores experimentales: C: 57,05%, H: 4,32%, N: 17,54%, Br: 9,46%). Los valores experimentales para carbono, nitrógeno e hidrógeno son mayores que los previstos para una sal de hidrobromuro 1:1 pero menores que para la base libre.

Ejemplo 7

- 10 Caracterización de la forma B, D y F

Las formas B, D y F se caracterizaron por difracción de rayos X de polvo (XRPD). El secado a vacío a ~60°C de la forma B aislada durante aproximadamente 1 día dio como resultado una mezcla de la forma A con pequeña cantidad de la forma B. El secado a vacío a ~40°C de la forma D aislada durante aproximadamente 3 días dio como resultado la forma A.

- 15 Los patrones de XRPD representativos para las formas cristalinas B, D y F se muestran en las figuras 4, 5 y 6, respectivamente. Para la forma B, mostrada en la figura 4, el pico a 2θ 7,47° se puede atribuir a la presencia de la forma A como una fase adicional en el material. Para la forma F, la figura 6 representa un patrón de XRPD de una mezcla de las formas y F, donde se restaban los picos debidos a la forma A. Algunos picos de XRPD de las formas cristalinas B, D y F se resumen en la tabla XVIII, XIX, y XX, respectivamente.

ES 2 619 850 T3

Tabla XVIII. Picos de difracción de rayos X para la forma B

Ángulo dos-theta (°)	Distancia d (Å)	Intensidad (%)
4,86 ± 0,10	18,183 ± 0,382	18
6,69 ± 0,10	13,213 ± 0,200	100
7,47 ± 0,10	11,835 ± 0,160	6
8,01 ± 0,10	11,038 ± 0,139	10
8,46 ± 0,10	10,452 ± 0,125	2
11,34 ± 0,10	7,803 ± 0,069	8
11,70 ± 0,10	7,564 ± 0,065	4
12,27 ± 0,10	7,214 ± 0,059	4
13,41 ± 0,10	6,603 ± 0,049	22
13,80 ± 0,10	6,417 ± 0,047	3
14,64 ± 0,10	6,051 ± 0,041	3
14,94 ± 0,10	5,930 ± 0,040	10
16,08 ± 0,10	5,512 ± 0,034	6
16,50 ± 0,10	5,373 ± 0,033	6
17,04 ± 0,10	5,204 ± 0,030	11
17,70 ± 0,10	5,011 ± 0,028	7
18,63 ± 0,10	4,763 ± 0,025	26
19,05 ± 0,10	4,659 ± 0,024	2
19,65 ± 0,10	4,518 ± 0,023	16
20,22 ± 0,10	4,392 ± 0,022	15
21,39 ± 0,10	4,154 ± 0,019	14
21,81 ± 0,10	4,075 ± 0,019	7
22,11 ± 0,10	4,021 ± 0,018	8
22,65 ± 0,10	3,926 ± 0,017	29
23,04 ± 0,10	3,860 ± 0,017	19
23,43 ± 0,10	3,797 ± 0,016	9
24,45 ± 0,10	3,641 ± 0,015	11
24,75 ± 0,10	3,597 ± 0,014	27
25,08 ± 0,10	3,551 ± 0,014	13
25,98 ± 0,10	3,430 ± 0,013	4
26,61 ± 0,10	3,350 ± 0,012	11
27,27 ± 0,10	3,270 ± 0,012	28
28,89 ± 0,10	3,091 ± 0,011	18
29,16 ± 0,10	3,063 ± 0,010	9
29,49 ± 0,10	3,029 ± 0,010	10

Tabla XIX. Picos de difracción de rayos X para la forma D

Ángulo dos-theta (°)	Distancia <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
7,41 ± 0,10	11,930 ± 0,163	100
9,33 ± 0,10	9,479 ± 0,102	7
10,80 ± 0,10	8,192 ± 0,076	10
11,19 ± 0,10	7,907 ± 0,081	3
14,76 ± 0,10	6,002 ± 0,041	10
15,72 ± 0,10	5,637 ± 0,036	1
16,50 ± 0,10	5,373 ± 0,033	7
16,92 ± 0,10	5,240 ± 0,031	2
17,97 ± 0,10	4,936 ± 0,027	4
18,75 ± 0,10	4,733 ± 0,025	7
20,19 ± 0,10	4,398 ± 0,022	1
20,76 ± 0,10	4,279 ± 0,020	5
21,42 ± 0,10	4,418 ± 0,019	20
21,84 ± 0,10	4,070 ± 0,018	17
22,47 ± 0,10	3,957 ± 0,017	12
22,89 ± 0,10	3,885 ± 0,017	5
23,76 ± 0,10	3,745 ± 0,016	6
25,74 ± 0,10	3,461 ± 0,013	5
26,31 ± 0,10	3,387 ± 0,013	28
26,85 ± 0,10	3,321 ± 0,012	4
28,20 ± 0,10	3,165 ± 0,011	4
28,59 ± 0,10	3,122 ± 0,011	6
29,34 ± 0,10	3,044 ± 0,010	4
29,67 ± 0,10	3,011 ± 0,010	4

Tabla XX. Picos de difracción de rayos X para la forma F

Ángulo dos-theta (°)	Distancia <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
6,57 ± 0,10	13,454 ± 0,208	100

5 Ejemplo 8

Estudio clínico en fase I del (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol racémico.

Se llevó a cabo el estudio clínico en fase I de la sal HBr del (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol racémica en voluntarios, en un estudio de tres partes, controlado con placebo, con doble ocultación. En la parte uno, los sujetos recibieron una sola dosis oral en el intervalo de 60-750 mg/día del racemato. En la parte dos, los sujetos recibieron una dosis una vez al día en el intervalo de 240-720 mg/día del racemato durante 14 días de forma continua. En una cohorte de la parte dos del estudio, la dosis era de 360 mg del racemato dos veces al día durante 14 días de forma continua (durante un total de 720 mg/día). En la parte tres, se estudió el efecto de alimento en un estudio cruzado, de dos periodos, dos secuencias, sin ocultación, aleatorizado, después de una sola dosis. Para todas las partes del estudio se evaluaron los parámetros PK en el plasma y en las partes uno y dos, en la orina, para el (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol, incluyendo el análisis quiral de sus enantiómeros R y S. Se calcularon los siguientes parámetros PK a partir de los datos de concentración plasmática: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última concentración cuantificable (AUC_{0-τ}), área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta infinito (AUC_{0-∞}), concentración plasmática máxima observada (C_{máx}), tiempo para alcanzar la C_{máx} (t_{máx}), constante de velocidad de eliminación terminal (λ_z), semivida terminal (t_{1/2}), depuración aparente después de administración extravascular (CL/F), y volumen aparente de distribución durante la fase terminal después de administración extravascular (V_z/F). Para los datos de recolección de orina, se calcularon los siguiente parámetros; la cantidad total de fármaco excretada en la orina desde el tiempo 0 a 48 horas (Ae₀₋₄₈) y la fracción de fármaco excretada en la orina (Fe). El estudio también se diseñó para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efectos farmacodinámicos de las dosis orales individuales y múltiples del (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol del racémico en sujetos humanos. Los efectos farmacodinámicos se basan en la medición de los niveles de fosforilación de STAT después de estimulación ex vivo con señalización de citoquinas a través de JAK2 y JAK1. También, solo para la parte dos del estudio, se llevó a cabo citometría de flujo para determinar la prevalencia de subconjuntos celulares identificados por marcadores de superficie celular específicos del tipo de célula.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una sal de hidrobromuro del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol, o uno de sus hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 2.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1, en donde la sal de hidrobromuro está en una forma cristalina.
- 5 3.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro no está solvatada.
- 4.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está solvatada, opcionalmente en donde el disolvente es tolueno.
- 5.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina A, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación CuK α con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar a 7,5, 10,8 o 14,8°.
- 10 6.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5, que tiene una endoterma con una temperatura del pico, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, de 274°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido obtenido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min.
- 7.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5, que tiene una pérdida de peso no mayor de 1% entre 25 y 114°C o no mayor de 1% entre 142 y 218°C en un termograma termogravimétrico.
- 15 8.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5 en donde la sal de hidrobromuro no es higroscópica, teniendo opcionalmente una ganancia de masa no mayor de 1% en respuesta a un aumento de la humedad de 5% a 95% de humedad relativa a 25°C, o una pérdida de masa no mayor de 1% en respuesta a una disminución de la humedad de 95% a 5% de humedad relativa a 25°C.
- 20 9.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5, que tiene unas dimensiones de la celda unidad de: $a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 9,8 \text{ \AA}$, $c = 12,6 \text{ \AA}$, $\alpha = 77^\circ$, $\beta = 73^\circ$ y $\gamma = 84^\circ$.
- 10.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5, obtenida por secado a vacío de la forma cristalina D de la reivindicación 16, a 40°C durante 3 días.
- 11.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina B, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación CuK α con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a 4,9, 6,7 y 18,6°.
- 25 12.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina C, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación CuK α con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a 6,6 o 18,4°.
- 30 13.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 12, que tiene una endoterma con una temperatura del pico, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, de 222 o 273°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido obtenido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min.
- 14.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 12, que tiene una pérdida de peso de 10% entre 132 y 253°C en un termograma termogravimétrico.
- 35 15.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 12, que tiene unas dimensiones de la celda unidad de: $a = 8,6 \text{ \AA}$, $b = 9,8 \text{ \AA}$, $c = 14,1 \text{ \AA}$, $\alpha = 107^\circ$, $\beta = 92^\circ$ y $\gamma = 99^\circ$.
- 16.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en una forma cristalina D, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación CuK α con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a 7,4, 10,8 o 14,8°.
- 40 17.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en una forma cristalina E, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación CuK α con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a 6,4, 8,0, 11,7 o 19,5°.
- 18.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 17, que tiene una endoterma con una temperatura del pico, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, de 76, 174 o 201°C o una exoterma con una temperatura del pico, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, de 186°C en un termograma de calorimetría diferencial de barrido obtenido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min.
- 45 19.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 17, que tiene una pérdida de peso de 12% entre 26 y 81°C o 2% entre 100 y 182°C en un termograma termogravimétrico.
- 20.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 17, en donde la sal de hidrobromuro no es higroscópica, teniendo opcionalmente una ganancia de masa no mayor de 1% en respuesta a un aumento en la humedad de 5% a 95% de
- 50

humedad relativa a 25°C o una pérdida de masa no mayor de 1% en respuesta a una disminución de la humedad de 95% a 5% de humedad relativa a 25°C.

21.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 17, que tiene unas dimensiones de la celda unidad de: $a = 7,2 \text{ \AA}$, $b = 18,2 \text{ \AA}$, $c = 27,4 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 90^\circ$.

5 22.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina F, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido usando la radiación $\text{CuK}\alpha$ con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a $6,6^\circ$.

23.- La sal de hidrobromuro de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la sal de hidrobromuro tiene una pureza de al menos 95%.

10 24.- Una composición farmacéutica que comprende la sal de hidrobromuro de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente

en donde la composición se formula para la administración oral, nasal, bronquial o tópica; y/o

en donde la composición se formula como una forma farmacéutica individual; y/o

15 en donde la composición se formula como una forma farmacéutica oral, parenteral o intravenosa, en donde la forma farmacéutica oral es preferiblemente un comprimido o cápsula.

25.- La sal de hidrobromuro de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o la composición farmacéutica de la reivindicación 24, para usar en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto,

opcionalmente en donde la enfermedad proliferativa es el cáncer; u

opcionalmente en donde la enfermedad proliferativa es la leucemia; u

20 opcionalmente en donde la enfermedad proliferativa es una enfermedad inflamatoria.

26.- La sal de hidrobromuro de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o la composición farmacéutica de la reivindicación 24, para usar en un método para tratar una afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK en un sujeto, en donde la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es el cáncer; o

en donde la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es la leucemia; o

25 en donde la afección, trastorno o enfermedad mediada por JAK es una enfermedad inflamatoria.

27.- Un método in vitro de inhibición del crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con la sal de hidrobromuro de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o la composición farmacéutica de la reivindicación 24, opcionalmente en donde la célula es una célula cancerosa.

30 28.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 5, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina A que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a $7,5$, $9,3$, $10,8$, $11,3$, $13,3$, $14,0$, $14,6$, $14,8$, $15,9$, $18,1$, $22,1$, $22,7$, $26,4$ y $29,3^\circ$.

35 29.- La sal de hidrobromuro de la reivindicación 16, en donde la sal de hidrobromuro está en la forma cristalina D que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con un pico expresado en dos-theta, dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar, a $7,4$, $9,3$, $10,8$, $11,2$, $14,8$, $15,7$, $16,5$, $16,9$, $18,1$, $18,8$, $20,2$, $20,8$, $21,4$, $21,8$, $22,5$, $22,9$, $23,8$, $25,7$, $26,3$, $26,9$, $28,2$, $28,6$, $29,3$ y $29,7$.

FIG. 1

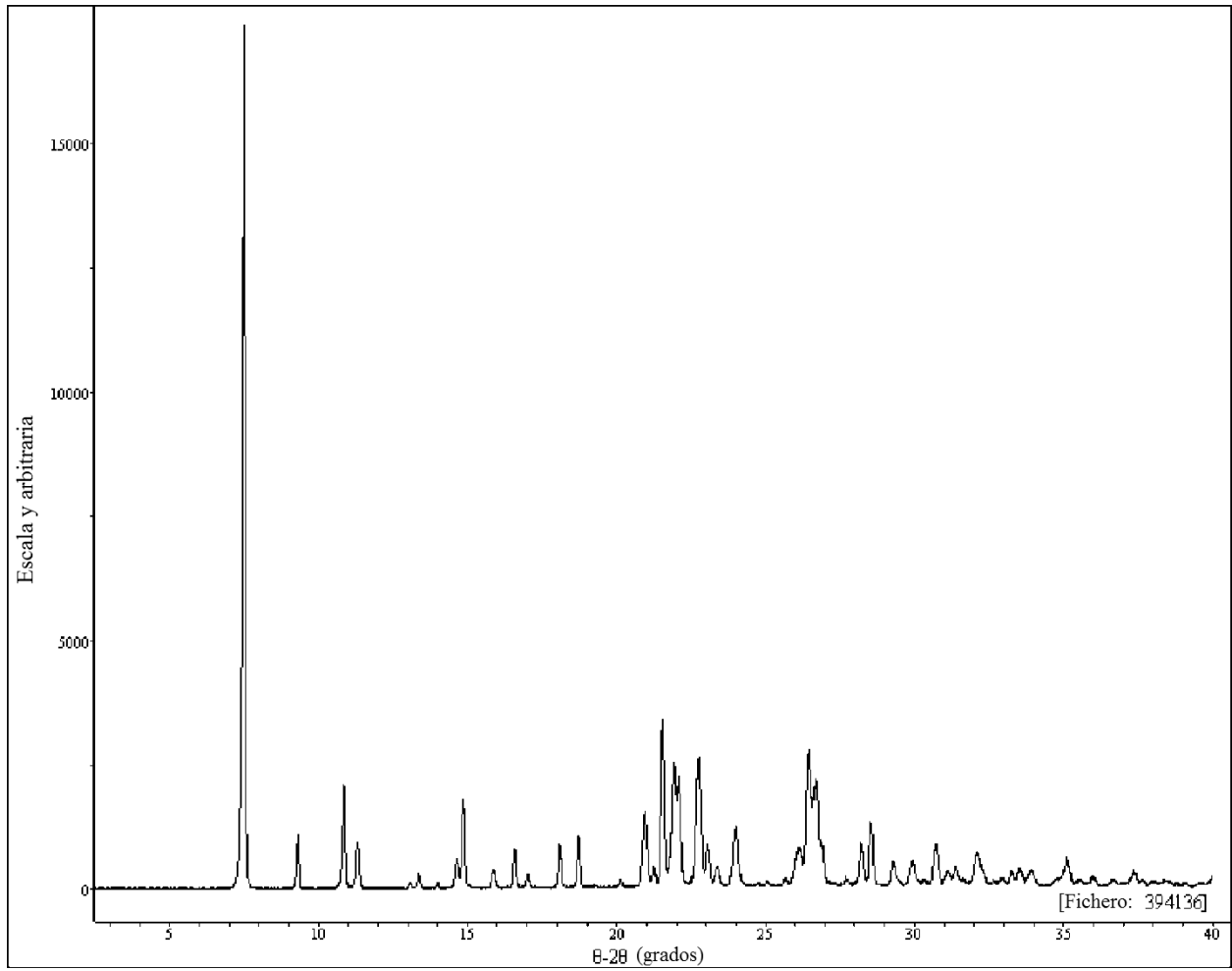


FIG. 2

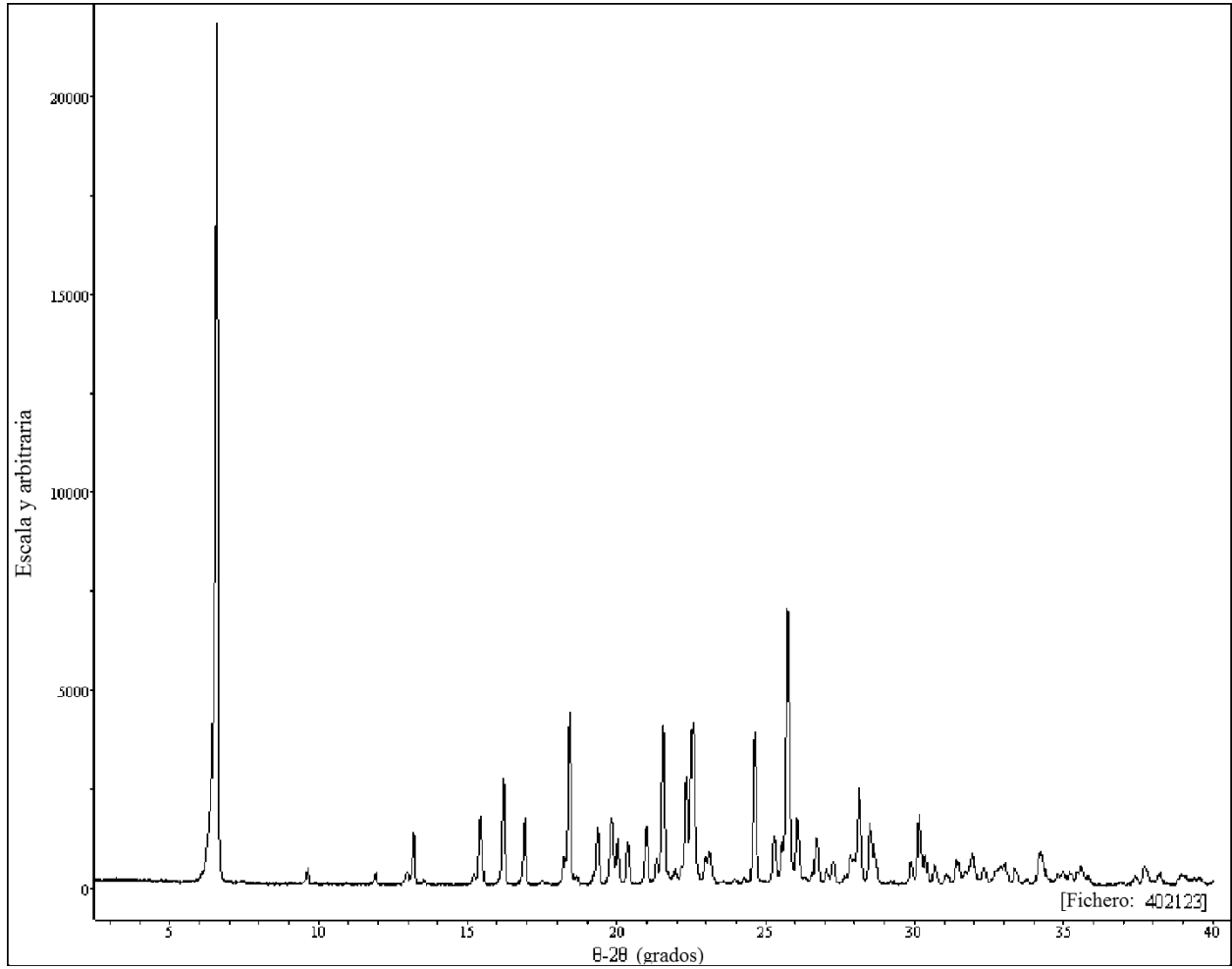


FIG. 3

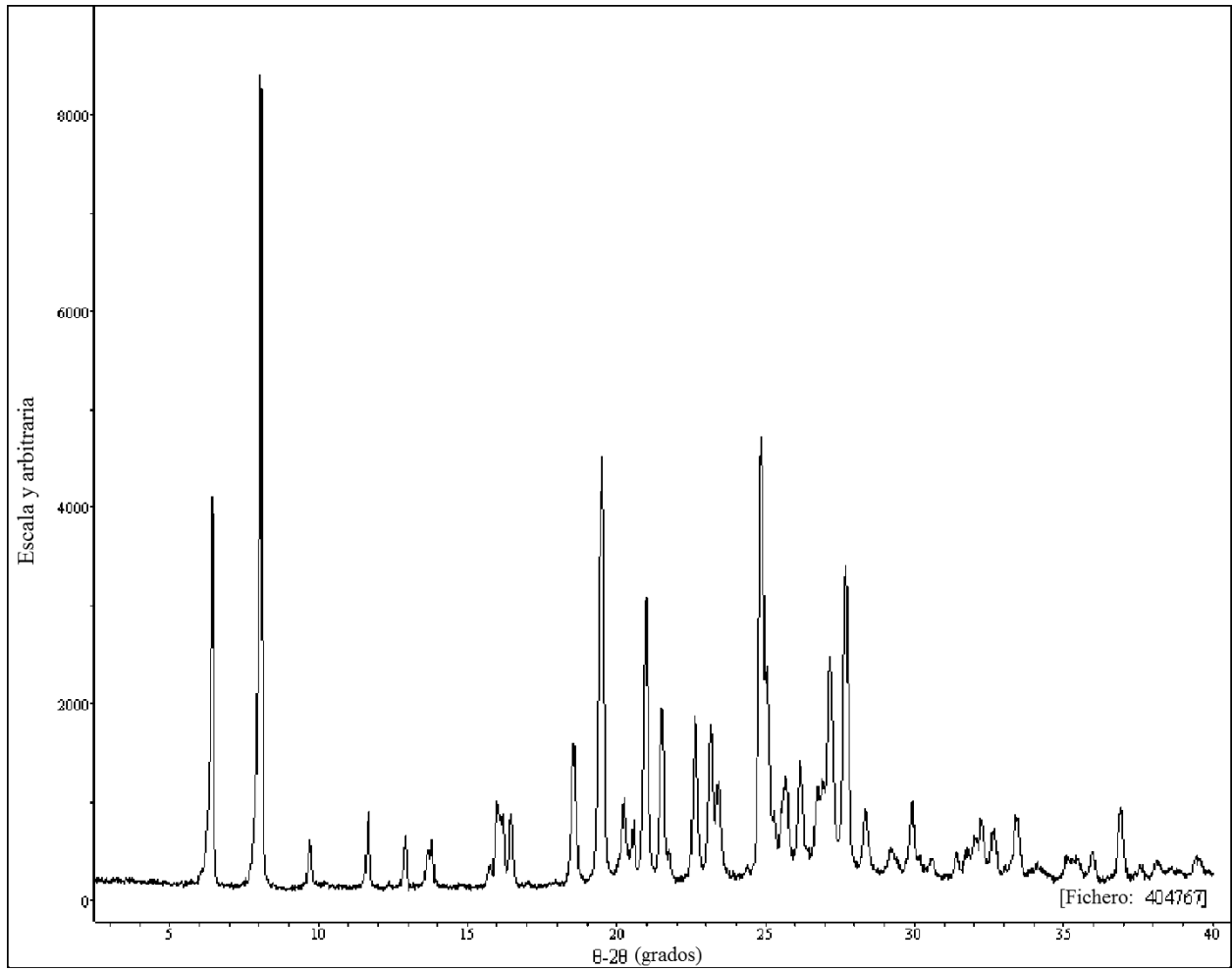


FIG. 4

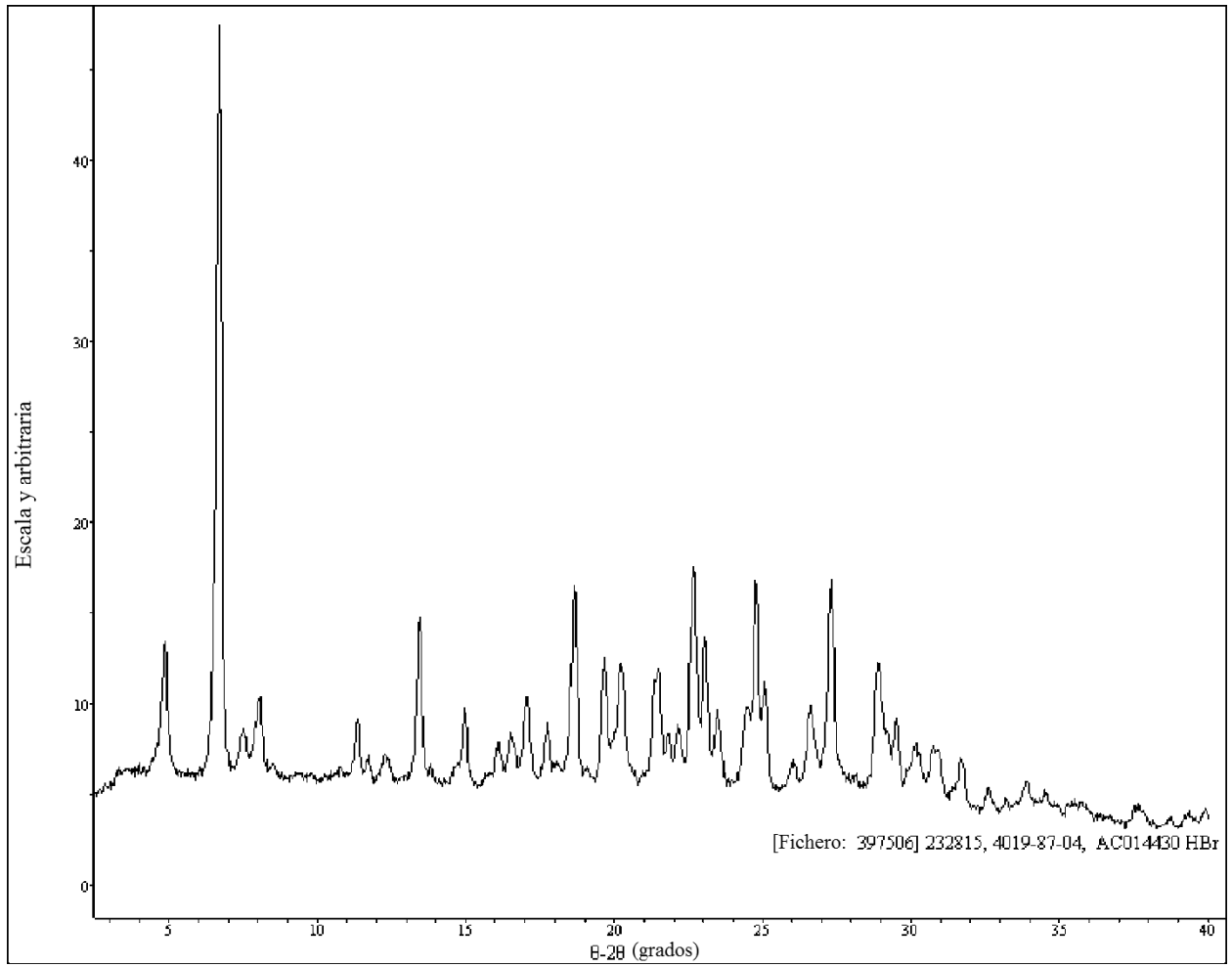


FIG. 5

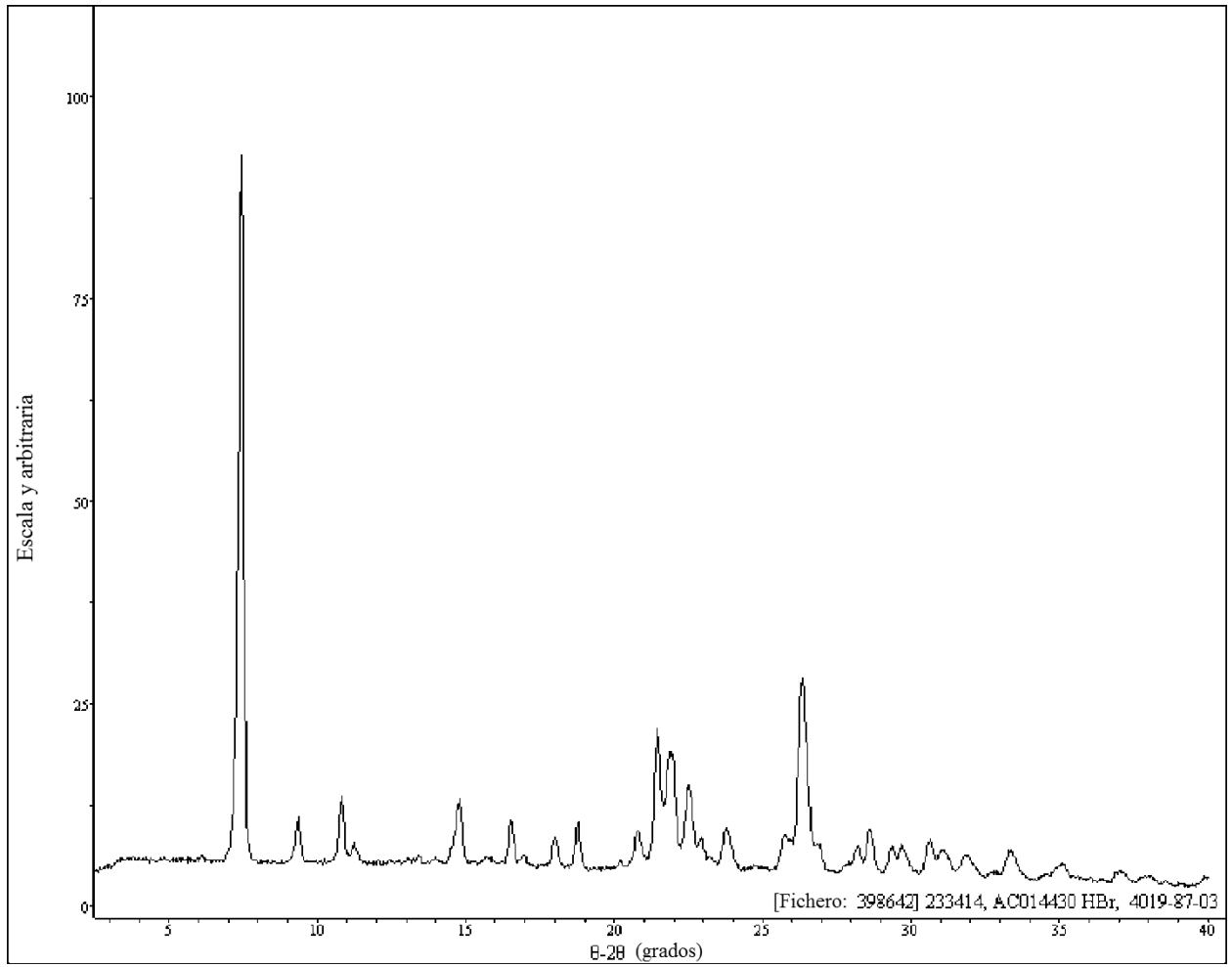


FIG. 6

