

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 855**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (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: **09.03.2012 PCT/US2012/028419**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125438**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12710834 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2683708**

54 Título: **Formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona y sus composiciones farmacéuticas y usos**

30 Prioridad:

11.03.2011 US 201161451806 P

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

28.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE W.;
MAN, HON-WAH;
COHEN, BENJAMIN M.;
LI, YING;
XU, JEAN y
LEONG, WILLIAM W.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

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

ES 2 656 855 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona y sus composiciones farmacéuticas y usos

1. Campo

- 5 En la presente memoria se proporcionan formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, composiciones farmacéuticas de ésta, y dichas formas sólidas para uso en métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos.

2. Antecedentes de la descripción

2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades

- 10 El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o diseminación de células malignas a través de la linfa o la sangre a nodos linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso con múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos menores, que pueden progresar, bajo determinadas condiciones, a neoplasia. La lesión neoplásica
15 puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad incrementada para invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia del sistema inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

- 20 Existe una enorme variedad de cánceres que se describen con detalle en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cáncer del pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro, e intestino. La incidencia del cáncer continúa incrementando al envejecer la población general, al desarrollarse nuevos cánceres, y al crecer las poblaciones susceptibles (por ejemplo, gente infectada con SIDA o excesivamente expuesta a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de los cánceres de la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional fracasa y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una tremenda demanda
25 para nuevos métodos y composiciones que puedan usarse para tratar a los pacientes con cáncer.

- Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumor se han dilucidado. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades
30 angiogénicas. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la degradación posterior de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citoquinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su
35 posterior liberación de citoquinas angiogénicas (por ejemplo, TNF- α , b-FGF).

- Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o no regulada se ha implicado en un número de enfermedades y afecciones médicas incluyendo, pero no limitado a, enfermedades oculares neovasculares, enfermedades coroidales neovasculares, enfermedades retinales neovasculares, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero no están limitados a: retinopatía diabética; retinopatía de prematuridad; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia
40 retrolental; y vitreoretinopatía proliferativa.

- 45 De acuerdo con esto, los compuestos que puedan controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas, incluyendo TNF α , pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de varias enfermedades y afecciones.

2.2 Métodos para tratar el cáncer

- La terapia para el cáncer actual puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia para el cáncer también podría
50 implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todas estas estrategias presentan inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Adicionalmente, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación sólo es efectiva cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación también puede incitar frecuentemente efectos secundarios graves. La
55 terapia hormonal se proporciona raramente como un único agente. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, se usa frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia de cáncer después de que otros tratamientos hayan

eliminado la mayoría de las células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazones, síntomas semejantes a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas en el tracto digestivo o reacciones alérgicas.

5 Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de quimioterapéuticos para el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, bien directamente o indirectamente mediante la inhibición de la biosíntesis de precursores desoxirribonucleótido trifosfato, para evitar la replicación del ADN y división celular concomitante. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

10 A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos, y frecuentemente peligrosos incluyendo náusea severa, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, aquellas células
15 resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento se demuestra frecuentemente que son resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan por un mecanismo diferente de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se refiere como resistencia a fármacos pleiotrópica o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres se demuestran o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

20 Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por, angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, hepaína y esteroides son útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades específicas. Taylor et al., Nature 297:307 (1982); Folkman et al., Science 221:719 (1983); y Pat. U.S. Nos. 5.001.116 y 4.994.443.

25 Aun así, existe una necesidad significativa para métodos seguros y efectivos para tratar, prevenir y gestionar el cáncer y otras enfermedades y afecciones, incluyendo las enfermedades que son refractarias a tratamientos estándar, tal como cirugía, terapia con radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras se reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

2.3 Formas sólidas

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

40 Ya sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos con un único componente y múltiples componentes. Los sólidos con un único componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos con un único componente puede surgir potencialmente, por ejemplo, del fenómeno de polimorfismo, en el que existen múltiples organizaciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (véase, por ejemplo, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de estudiar polimorfos se subestimó
45 por el caso de Ritonavir, un inhibidor de proteasa de VIH que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después de que se lanzara el producto, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo, menos soluble, en la formulación requirió la retirada del producto del mercado hasta que pudiera desarrollarse una formulación más consistente (véase S. R. Chemburkar et al., Org. Process Res. Dev., (2000) 4:413-417).

50 La diversidad adicional entre las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico puede surgir, por ejemplo, de la posibilidad de sólidos con múltiples componentes. Los sólidos cristalinos que comprenden dos o más especies iónicas pueden denominarse sales (véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Los tipos adicionales de sólidos con múltiples componentes que pueden ofrecer potencialmente otras mejoras de propiedades para un compuesto farmacéutico o
55 sal de éste incluyen, por ejemplo, hidratos, solvatos, co-cristales y clatratos, entre otros (véase, por ejemplo, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Además, las formas de cristal con múltiples componentes pueden ser susceptibles potencialmente a polimorfismo, en el que una composición con múltiples componentes dada puede existir en más de una organización cristalina tridimensional. La preparación de

formas sólidas tiene una gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, efectivo, estable y comercializable.

En la presente memoria se proporcionan realizaciones que abordan una necesidad de formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona ("Compuesto A"). El Compuesto A se describió en la Pat. U.S. No. 7.635.700.

3. Resumen

Esta descripción se refiere a una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable para uso en métodos para tratar enfermedades y trastornos.

En la presente memoria se proporciona una forma sólida de una sal hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,6, 13,1, 20,5 y 26,3 grados 2θ .

En una realización, la forma sólida tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. En una realización, la forma sólida tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 y 31,4 grados 2θ . En una realización, la forma sólida tiene un gráfico de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 276°C. En una realización, la forma sólida tiene un gráfico de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 0,5% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

En algunas realizaciones, el sólido es anhidro. En una realización, la forma sólida presenta un incremento de masa de menos de aproximadamente 0,5% cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa. La forma sólida es estable después de exposición a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa durante aproximadamente 4 semanas.

En algunas realizaciones, la relación molar de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona a hidrocloreto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma sólida y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición se formula para administración oral, parenteral, o intravenosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria puede ser un comprimido o cápsula.

La forma sólida o la composición farmacéutica son para uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, daño en el SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α . En una realización, el método comprende administrar un segundo agente activo.

En la presente memoria se describen formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, la forma sólida es Forma A cristalina. En otro ejemplo, la forma sólida es Forma B cristalina. En otro ejemplo más, la forma sólida es Forma C cristalina. En otro ejemplo más, la forma sólida es Forma D. En otro ejemplo más, la forma sólida es Forma E cristalina. En otro ejemplo más, la forma sólida es Forma F cristalina. En una realización, la forma sólida es una forma sólida de una sal hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En una realización, la forma sólida es Forma A1 cristalina.

Además, en la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias, regímenes de dosificación, y kits, que comprenden una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente en la presente memoria se describe una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable para uso en métodos para tratar varias enfermedades o trastornos.

También en la presente memoria se describe una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable para uso en métodos para prevenir varias enfermedades o trastornos.

En determinados ejemplos, las formas sólidas son formas de cristal con un único de componente de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En determinados ejemplos, las formas sólidas son formas de cristal con múltiples componentes de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, incluyendo, pero no limitado a, sales, co-cristales y/o solvatos (incluyendo hidratos) que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En determinados ejemplos, las formas sólidas son formas amorfas con un único de componente de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En determinados ejemplos, las formas sólidas son formas amorfas con múltiples componentes de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría particular, determinadas formas sólidas proporcionadas en la presente memoria tienen propiedades físicas y/o químicas particulares ventajosas que las hacen útiles, por ejemplo, para fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento, mientras también poseen propiedades biológicas particularmente ventajosas, tales como, por ejemplo, biodisponibilidad y/o actividad biológica.

En determinados ejemplos, las formas sólidas incluyen formas sólidas que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, incluyendo, pero no limitado a, formas sólidas con un único de componente y múltiples componentes que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En determinados ejemplos, las formas sólidas incluyen sales, polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), y co-cristales que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. En la presente memoria se describen métodos para preparar, aislar y/o caracterizar las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria.

Las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria son útiles como ingredientes farmacéuticos activos para la preparación de formulaciones para uso en pacientes. Así, las realizaciones en la presente memoria engloban el uso de estas formas sólidas como un producto farmacéutico final. Determinadas realizaciones proporcionan formas sólidas útiles en la preparación de formas de dosificación finales con propiedades mejoradas, por ejemplo, propiedades de flujo en polvo, propiedades de compactación, propiedades de compresión, propiedades de estabilidad, y propiedades de compatibilidad con excipientes, entre otras, que son necesarias para la fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento de los productos farmacéuticos finales. En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de cristal con un único de componente, una forma de cristal con múltiples componentes, una forma amorfa con un único de componente y/o una forma amorfa con múltiples componentes que comprende 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas sólidas y los productos farmacéuticos finales proporcionados en la presente memoria son útiles, por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión de enfermedades y trastornos proporcionados en la presente memoria.

3.1. Descripción breve de las figuras

La FIG. 1 proporciona un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo ("XRPD") de la Forma A de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 2 proporciona un gráfico de a Calorimetría Diferencial de Barrido ("DSC") de la Forma A de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 3 proporciona un gráfico de Análisis Gravimétrico Térmico ("TGA") de la Forma A de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 4 proporciona un patrón de XRPD de la Forma B de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 5 proporciona un gráfico de DSC de la Forma B de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 6 proporciona un gráfico de TGA de la Forma B de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 7 proporciona un patrón de XRPD de la Forma C de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 8 proporciona un gráfico de DSC de la Forma C de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 9 proporciona un gráfico de TGA de la Forma C de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 10 proporciona un patrón de XRPD de la Forma D de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 11 proporciona un gráfico de DSC de la Forma D de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 12 proporciona un gráfico de TGA de la Forma D de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 13 proporciona un patrón de XRPD de la Forma E de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

- 5 La FIG. 14 proporciona un gráfico de DSC de la Forma E de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 15 proporciona un gráfico de TGA de la Forma E de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

- 10 La FIG. 16 proporciona un patrón de XRPD de la Forma F de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 17 proporciona un gráfico de DSC de la Forma F de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 18 proporciona un patrón de XRPD de la Forma A1 de hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

- 15 La FIG. 19 proporciona un gráfico de DSC de la Forma A1 de hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 20 proporciona un gráfico de TGA de la Forma A1 de hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

- 20 La FIG. 21 proporciona un gráfico de Sorción Dinámica de Vapor ("DVS") de la Forma A1 de hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

La FIG. 22 es una imagen microscópica de los cristales de la Forma A1 de hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

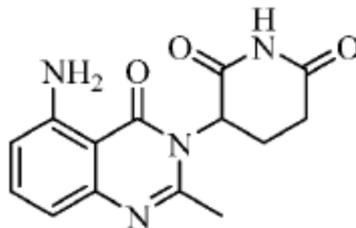
La FIG. 23 representa interconversiones entre varias formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona.

25 3.2. Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "Compuesto A" se refiere a 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona. El espectro de ¹H RMN del Compuesto A es sustancialmente como sigue: δ (DMSO-*d*₆): 2,10-2,17 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 6, 11 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H). El espectro de ¹³C RMN del Compuesto A es sustancialmente como sigue: δ (DMSO-*d*₆): 20,98, 23,14, 30,52, 55,92, 104,15, 110,48, 111,37, 134,92, 148,17, 150,55, 153,62, 162,59, 169,65, 172,57.

30

Sin estar limitado por teoría, se cree que el Compuesto A es 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, que tiene la estructura siguiente:



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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

- 40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "efectos adversos" incluye, pero no está limitado a toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, incrementos en los tiempos de hemorragia debido a, por ejemplo, trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náusea, vómito, somnolencia, astenia, mareo, teratogenicidad,

síntomas extra-piramidales, acatisia, cardiotoxicidad incluyendo alteraciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina, y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. El término "toxicidades gastrointestinales" incluye, pero no está limitado a, ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales. El término "toxicidades renales" incluye, pero no está limitado a, afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Tal y como se usan en la presente memoria y a no ser que se indique otra cosa, las expresiones "reducir o evitar efectos adversos" y "que reduce o evita efectos adversos" significan la reducción de la gravedad de uno o más efectos adversos como se define en la presente memoria.

Debe indicarse que, si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre proporcionado a esa estructura, debe darse más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura engloba todos los estereoisómeros de ésta.

Tal y como se usan en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "forma sólida" y términos relacionados se refieren a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, el término "forma sólida" y términos relacionados, cuando se usan en la presente memoria para hacer referencia al Compuesto A, se refieren a una forma física que comprende el Compuesto A que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, o mezclas de éstas. En ejemplos particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida con "un único componente" que comprende el Compuesto A consiste esencialmente en el Compuesto A. Una forma sólida con "múltiples componentes" que comprende el Compuesto A comprende una cantidad significativa de una o más especies adicionales, tal como iones y/o moléculas, en la forma sólida. En determinadas realizaciones, una forma sólida con "múltiples componentes" que comprende el Compuesto A comprende una sal hidrocloreto del compuesto A. Por ejemplo, en realizaciones particulares, una forma sólida cristalina con múltiples componentes que comprende el Compuesto A comprende además una o más especies unidas no covalentemente en posiciones regulares en la red cristalina. Las formas sólidas con múltiples componentes que comprenden el Compuesto A incluyen co-cristales, solvatos (por ejemplo, hidratos), y clatratos del Compuesto A. El término "forma sólida que comprende el Compuesto A" y términos relacionados incluyen formas sólidas con un único componente y con múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A" y términos relacionados incluyen formas de cristal que comprenden el Compuesto A, formas amorfas que comprenden el Compuesto A, y mezclas de éstas.

Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, el término "cristalino" y términos relacionados usados en la presente memoria, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a no ser que se especifique otra cosa, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005); La Farmacopea de los Estados Unidos, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, el término "formas de cristal," "formas cristalinas" y términos relacionados en la presente memoria se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas de cristal incluyen formas de cristal con un único componente y formas de cristal con múltiples componentes, e incluyen, pero no están limitadas a, sales (por ejemplo, una sal hidrocloreto), polimorfos, solvatos, hidratos, y/o otros complejos moleculares. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede carecer sustancialmente de formas amorfas y/o otras formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ó 50% de una o más formas amorfas y/o otras formas de cristal en una base en peso. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% ó 90% físicamente y/o químicamente pura.

Tal y como se usan en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "polimorfos," "formas polimórficas" y términos relacionados en la presente memoria, se refieren a dos o más formas de cristal que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas, y/o iones. Como las diferentes formas de cristal, los diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tal como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectro vibracional, como resultado de la organización o conformación de las moléculas y/o iones en la red de cristal. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos), y tasa de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de manera de una forma de dosificación se descolora más rápidamente cuando está comprendida por un polimorfo que cuando está comprendida por otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, comprimidos que se desmenuzan en el almacenamiento al convertirse un polimorfo favorecido cinéticamente en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a degradación a alta humedad). Como resultado de las diferencias en solubilidad/disolución, en el caso

extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden resultar en ausencia de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, podría ser menos probable que un polimorfo forme solvatos o podría ser difícil de eliminar las impurezas por filtrado y lavado, y la distribución particular de forma y tamaño podría ser diferente entre polimorfos).

5 Tal y como se usan en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "solvato" y "solvatado," se refieren a una forma de cristal de una sustancia que contiene disolvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en el que el disolvente comprende agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de solvato particular. De forma similar, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de hidrato particular. El término "solvato desolvatado," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una forma de cristal de una sustancia que puede prepararse eliminando el disolvente de un solvato.

15 Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, el término "amorfo," "forma amorfa," y términos relacionados usados en la presente memoria, significan que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. En particular, el término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de amplio rango. En determinados ejemplos, una forma amorfa de una sustancia puede carecer sustancialmente de otras formas amorfas y/o formas de cristal. En otros ejemplos, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ó 50% de una o más otras formas amorfas y/o formas de cristal en una base en peso. En determinados ejemplos, una forma amorfa de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En determinados ejemplos, una forma amorfa de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% ó 90% físicamente y/o químicamente pura.

25 Las técnicas para caracterizar las formas de cristal y formas amorfas incluyen, pero no están limitadas a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X de cristal único, espectroscopía vibracional, por ejemplo, espectroscopía de infrarrojos (IR) y Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y disolución, microscopía óptica, microscopía de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partículas (PSA), análisis del área superficial, medidas de solubilidad, medidas de disolución, análisis elemental, y análisis de Karl Fischer. Los parámetros característicos de celda unitaria pueden determinarse usando una o más técnicas tal como, pero no limitado a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de cristal único y difracción en polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción en polvo incluyen refinamiento de perfil, tal como refinamiento de Rietveld, que puede usarse, por ejemplo, para analizar picos de difracción asociados con una única fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción en polvo incluyen indexado de celda unitaria, que permite a un experto en la técnica determinar parámetros de celda unitaria de una muestra que comprende polvo cristalino.

35 Tal y como se usan en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "alrededor de" y "aproximadamente," cuando se usan en conexión con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura específica o intervalo de temperatura, tal como, por ejemplo, la que describe un evento térmico DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, fusión, deshidratación, desolvatación o eventos de transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de temperatura o humedad; un contenido en disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de un pico, tal como, por ejemplo, en el análisis por espectroscopía IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse hasta un grado que se considera razonable para un experto en la técnica mientras describe aún la forma sólida particular. Por ejemplo, los términos "alrededor de" y "aproximadamente," cuando se usan en este contexto y a no ser que se especifique otra cosa, indican que el valor numérico o intervalo de valores pueden variar un 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, ó 0,25% del valor o intervalo de valores recitado.

50 Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, una muestra que comprende una forma de cristal o forma amorfa particular que es "sustancialmente pura," por ejemplo, que carece sustancialmente de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% ó 0,1% por ciento en peso de una o más otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

55 Tal y como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique otra cosa, una muestra o composición que "carece sustancialmente" de una o más otras formas sólidas y/o otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% ó 0,1% por ciento en peso de una o más otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

60 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "tratar," "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas

asociados con la enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la diseminación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de un o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "prevenir," "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de éste. En determinadas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos engloban la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con un historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en determinadas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico."

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "gestionar," "gestionando" y "gestión" se refieren a prevenir o ralentizar la progresión, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de éste. Frecuentemente, los efectos beneficiosos que un paciente obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "gestión" engloba tratar a un paciente que ha padecido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición" tal y como se usa en la presente memoria se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de éstos.

4. Descripción detallada

Esta descripción se refiere a formas sólidas del Compuesto A, que es 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, y estereoisómeros de éste, y sales, solvatos, hidratos, co-cristales, clatratos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables de éste; así como a métodos para uso, y composiciones que comprenden, una forma sólida del Compuesto A o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la presente descripción engloba el uso *in vitro* e *in vivo* de una forma sólida del Compuesto A, y la incorporación de una forma sólida del Compuesto A en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias útiles en el tratamiento y prevención de una variedad de enfermedades y trastornos.

Las formas A-F del compuesto A no forman parte de la invención.

4.1. Formas sólidas del Compuesto A

En la presente memoria se describen formas sólidas del Compuesto A o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable.

El Compuesto A se prepara fácilmente usando los métodos como se describe en la Pat. U.S. No. 7.635.700.

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyen formas con un único componente y múltiples componentes, incluyendo formas de cristal y formas amorfas, e incluyendo, pero no limitado a, sales, polimorfos,

solvatos, hidratos, co-cristales y clatratos. Los ejemplos particulares en la presente memoria proporcionan formas sólidas amorfas con un único componente del Compuesto A. Los ejemplos particulares en la presente memoria proporcionan formas sólidas cristalinas con un único componente del Compuesto A. Los ejemplos particulares en la presente memoria proporcionan formas amorfas con múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Los ejemplos particulares en la presente memoria proporcionan formas sólidas cristalinas con múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las formas sólidas con múltiples componentes incluyen formas sólidas que pueden describirse por los términos sal, co-cristal, hidrato, solvato, clatrato y/o polimorfo, e incluyen formas sólidas que pueden describirse por uno o más de estos términos.

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A pueden prepararse por los métodos descritos en la presente memoria, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos más adelante, o por técnicas conocidas en la técnica, incluyendo calentamiento, enfriamiento, secado por congelación, liofilización, enfriamiento súbito del fundido, evaporación rápida de disolvente, evaporación lenta de disolvente, recristalización de disolvente, adición de antidisolvente, recristalización de suspensión de sólidos, cristalización del fundido, desolvatación, recristalización en espacios confinados tal como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o moldes tal como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tal como, por ejemplo, contra-moléculas del co-cristal, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición a disolvente y/o agua, secado, incluyendo, por ejemplo, secado en vacío, difusión de vapor, sublimación, trituración (incluyendo, por ejemplo, crio-trituración, trituración por gota de disolvente o trituración asistida por líquido), precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por sonicación, precipitación inducida por láser y precipitación de un fluido supercrítico. El tamaño de las partículas de las formas sólidas resultantes, que puede variar, (por ejemplo, de dimensiones de nanómetro a dimensiones de milímetro), puede controlarse, por ejemplo, variando las condiciones de cristalización, tal como, por ejemplo, la velocidad de cristalización y/o el sistema de disolventes de cristalización, o por técnicas de reducción del tamaño de las partículas, por ejemplo, trituración, molienda, micronizado o sonicación.

Aunque no se pretende la vinculación por ninguna teoría particular, determinadas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Además, aunque no se desea la vinculación por ninguna teoría particular, determinadas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (por ejemplo, densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad del estado sólido, estabilidad física, y estabilidad química) que afectan procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezclado, formación de comprimidos, fluidez, disolución, formulación, y liofilización) que hacen que determinadas formas sólidas sean adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Dichas propiedades pueden determinarse usando técnicas químicas analíticas particulares, incluyendo técnicas analíticas de estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), como se describe en la presente memoria y se conoce en la técnica.

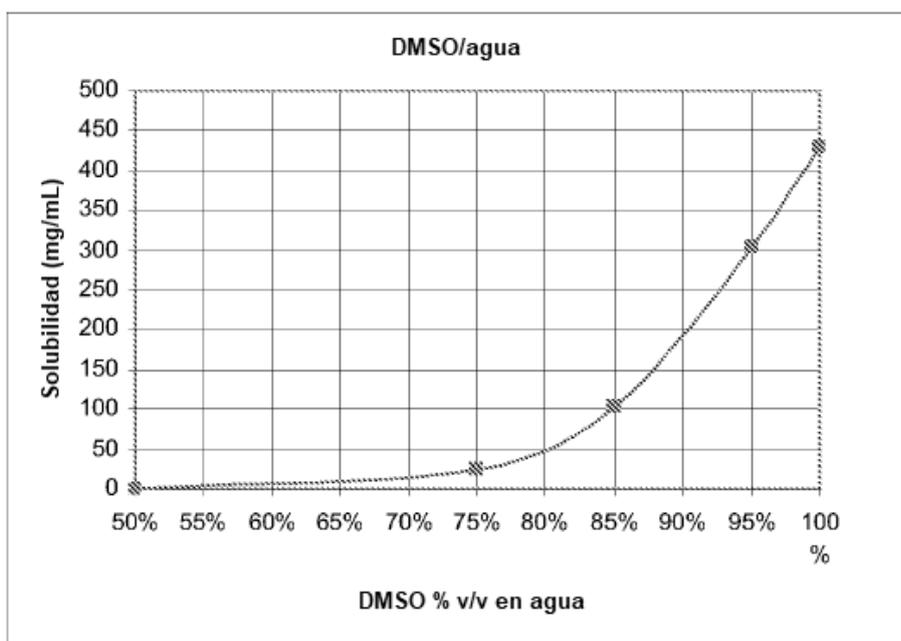
Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Determinadas realizaciones proporcionan composiciones de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Determinadas realizaciones proporcionan estas composiciones para uso en métodos de tratamiento, prevención o gestión de enfermedades y trastornos incluyendo, pero no limitado a, las enfermedades y trastornos proporcionados en la presente memoria.

Las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos en el Compuesto A. Por ejemplo, el compuesto puede estar radiomarcado con isótopos radiactivos, tal como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos para el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión, y reactivos de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto A, ya sean radiactivas o no, se pretende que estén englobadas en el alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria.

4.1.1. Forma A del Compuesto A

En la presente memoria se describe la Forma A cristalina del Compuesto A. La Forma A puede cristalizarse de DMSO:agua a temperatura ambiente, disolviendo el Compuesto A en 95:5 DMSO:agua (v:v) y cristalizando por la adición de agua para alcanzar 50:50 DMSO:agua (v:v). Un amplio cribado de disolventes resultó en la selección de DMSO:agua, siendo el agua el anti-disolvente. La Tabla 1 muestra la solubilidad de la Forma A en DMSO:agua al incrementarse la cantidad relativa de DMSO.

TABLA 1: Solubilidad de la Forma A del Compuesto A en DMSO:agua



La Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón XRPD representativo de la Forma A del Compuesto A se proporciona en la FIG. 1. La Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, o trece de las posiciones aproximadas siguientes: 9,2, 13,4, 14,0, 14,6, 15,6, 16,7, 18,5, 22,9, 21,7, 24,8, 28,1, 30,0 y 37,0 grados 2θ . La Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 14,6, 15,6, 16,7, 21,9 y 30,0, grados 2θ . La Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 1. La Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma A.

La Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico de DSC representativo para la Forma A del Compuesto A se muestra en la FIG. 2. La Forma A se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 282°C. Un gráfico característico de DSC de la Forma A comprende además uno o más eventos adicionales, tal como, por ejemplo, un evento endotérmico, con una temperatura pico de aproximadamente 145°C, y/o un evento exotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 161°C. Un gráfico representativo de TGA para la Forma A del Compuesto A se muestra en la FIG. 3. La Forma A se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, o menos de aproximadamente 6%, por ejemplo, aproximadamente 5,9%, de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 110°C. La Forma A se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de aproximadamente 5 a aproximadamente 6% de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 110°C. La Forma A el Compuesto A contiene bien agua u otro disolvente en la red cristalina. El evento de pérdida de masa en TGA puede comprender la pérdida de agua. La Forma A puede estar solvatada. La Forma A puede estar monohidratada. La red cristalina de la Forma A puede comprender aproximadamente un equivalente molar de agua por mol de Compuesto A.

Después de la deshidratación, la Forma A puede convertirse en la Forma D del Compuesto A. La Forma A puede convertirse en la Forma D del Compuesto A cuando se seca a aproximadamente 55°C durante 3 días. La Forma A del Compuesto A puede prepararse a partir de la Forma D preparando una suspensión de sólidos de la Forma D en agua a 22°C ó 50°C toda la noche.

La Forma A del Compuesto A es físicamente y químicamente estable a 40°C durante 5 días en vacío. La Forma A del Compuesto A es físicamente y químicamente estable a 40°C durante 4 días bajo atmósfera de nitrógeno.

La Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Cuando la humedad relativa ("RH") se incrementa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma A presenta un cambio de masa que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4% de la masa de partida de la muestra. La ganancia de masa después de adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH.

Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma A del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma A del Compuesto A que carece

sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas B, C, D, E, y F y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende el hidrocloreto del Compuesto A como se proporciona en la presente memoria. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A como una mezcla de formas sólidas que comprende el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende uno o más de los siguientes: Formas B, C, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende el hidrocloreto del Compuesto A.

4.1.2. Forma B del Compuesto A

En la presente memoria se describe la Forma B cristalina del Compuesto A. La Forma B del Compuesto A puede obtenerse de varios disolventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de disolventes que comprenden acetona, acetonitrilo, metanol, y mezclas de éstos. La Forma B puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos. La Forma B puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos en acetona, acetonitrilo, metanol, o mezclas de éstos a aproximadamente 50°C.

La Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma B del Compuesto A se proporciona en la FIG. 4. La Forma B del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince o dieciséis de las posiciones aproximadas siguientes: 10,6, 11,4, 12,6, 13,7, 14,7, 19,1, 20,3, 20,9, 21,2, 22,9, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 29,5 y 33,8 grados 2 θ . La Forma B del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 10,6, 14,7, 19,1 y 25,9 grados 2 θ . La Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 4. La Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma B.

La Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIG. 5. La Forma B se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 279°C. Un gráfico representativo de TGA para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIG. 6. La Forma B se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,1%, o menos de 0,05% de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 200°C. La Forma B del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales bien de agua u otro disolvente en la red cristalina. La Forma B puede ser anhidra. La Forma B puede no estar solvatada.

La Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de la humedad. Cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma B presenta un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, o menos de aproximadamente 0,2%, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, de la masa de partida de la muestra. La masa ganada después de adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo hasta aproximadamente 0% RH. La Forma B es sustancialmente no higroscópica. El patrón de XRPD del material de la Forma B no cambia sustancialmente después del análisis de adsorción/desorción. La Forma B es estable respecto a la humedad.

Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma B del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma B del Compuesto A que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, C, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma B como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, C, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A.

4.1.3. Forma C del Compuesto A

En la presente memoria se describe la Forma C cristalina del Compuesto A. La Forma C del Compuesto A puede obtenerse de varios disolventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de disolventes que comprenden acetato de etilo, etanol, 2-propanol, metil etil cetona, *n*-butanol, tetrahidrofurano, y mezclas que comprenden dos o más de éstos. La Forma C puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos. La Forma C se obtiene usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos en acetato de etilo, etanol, 2-propanol, metil etil cetona, *n*-butanol, tetrahidrofurano, o mezclas que comprenden dos o más de éstos, a aproximadamente 50°C.

La Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma C del Compuesto A se proporciona en la FIG. 7. La Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once de las posiciones aproximadas siguientes: 10,8, 11,9, 15,1, 18,8, 19,2, 19,3, 22,0, 24,9, 25,1, 26,6 y 29,2 grados 2 θ . La Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas

siguientes: 10,8, 15,1, 25,1 y 26,6 grados 2θ . La Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 7. La Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma C.

5 La Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma C del Compuesto A se muestra en la FIG. 8. La Forma C se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 281°C. Un gráfico representativo de TGA para la Forma C del Compuesto A se muestra en la FIG. 9. La Forma C se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, o menos de aproximadamente 0,1%, por ejemplo, aproximadamente 0,07%, de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. La Forma C del Compuesto A puede no contener cantidades sustanciales bien de agua u otro disolvente en la red cristalina. La Forma C puede ser anhidra. La Forma C puede no estar solvatada.

15 La Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Cuando la RH se incrementa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma C presenta un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, o menos de aproximadamente 0,2%, por ejemplo, aproximadamente 0,17%, de la masa de partida de la muestra. La masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo hasta aproximadamente 0% RH. La Forma C es sustancialmente no higroscópica. El patrón de XRPD del material de la Forma C no cambia sustancialmente después del análisis de adsorción/desorción. La Forma C es estable respecto a la humedad.

20 Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma C del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma C del Compuesto A que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, B, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma C como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A.

4.1.4. Forma D del Compuesto A

30 En la presente memoria se describe la Forma D del Compuesto A. La Forma D del Compuesto A puede obtenerse por secado de la Forma A del Compuesto A en un horno. La Forma D se obtiene por secado de la Forma A en un horno a aproximadamente 70°C.

35 La Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma D del Compuesto A se proporciona en la FIG. 10. La Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 10. La Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece o catorce de las posiciones aproximadas siguientes: 10,6, 14,0, 14,6, 15,7, 16,3, 16,7, 18,8, 21,7, 21,9, 24,8, 25,1, 25,8, 28,1 y 28,6 grados 2θ . La Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 16,7, 21,7, 21,9 y 25,8 grados 2θ . La Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma D.

45 La Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma D del Compuesto A se muestra en la FIG. 11. La Forma D se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 283°C. Un gráfico característico de DSC de la Forma D comprende además un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento endotérmico, con una temperatura pico de aproximadamente 114°C. Un gráfico representativo de TGA para Forma D del Compuesto A se muestra en la FIG. 12. La Forma D se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 6%, menos de aproximadamente 4%, por ejemplo, aproximadamente 3%, de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. El evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida de agua. La Forma D del Compuesto A puede estar solvatada. La Forma D puede estar hidratada.

55 La Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Cuando la RH se incrementa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma D presenta un cambio de masa de menos de aproximadamente 5%, por ejemplo, aproximadamente 4%, de la masa de partida de la muestra. La masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo hasta aproximadamente 0% RH.

Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma D del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma D del Compuesto A que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente memoria, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma D como una mezcla de formas sólidas que comprende el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A.

4.1.5. Forma E del Compuesto A

En la presente memoria se describe la forma de cristal de la Forma E del Compuesto A. La Forma E del Compuesto A puede obtenerse de varios disolventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de disolventes que comprenden acetonitrilo o isopropanol, y mezclas de éstos. La Forma E puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos. La Forma E puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos a temperatura ambiente. La Forma E también puede obtenerse por un proceso de recristalización de antidisolvente disolviendo el Compuesto A en DMF o NMP y añadiendo rápidamente agua como antidisolvente.

La Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma E del Compuesto A se proporciona en la FIG. 13. La Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o trece de las posiciones aproximadas siguientes: 7,3, 9,3, 12,2, 14,0, 14,6, 15,7, 16,8, 21,0, 22,0, 22,7, 29,4, 30,0 y 37,0 grados 2θ . La Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 7,3, 14,6, 22,0, 30,0 y 37,0 grados 2θ . La Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 13. La Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma E.

La Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIG. 14. La Forma E se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 279°C. Un gráfico característico de DSC de la Forma E comprende además un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento endotérmico, con una temperatura pico de aproximadamente 146°C. Un gráfico representativo de TGA para la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIG. 15. La Forma E se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 6%, por ejemplo, aproximadamente 5,97%, de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. El evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida de agua. La Forma E del Compuesto A puede estar solvatada. La Forma E puede estar hidratada.

La Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Cuando la RH se incrementa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma E presenta un cambio de masa de menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,5%, por ejemplo, aproximadamente 0,4%, de la masa de partida de la muestra. La masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo hasta aproximadamente 0% RH. La Forma E es no higroscópica. El patrón de XRPD del material de la Forma E no cambia sustancialmente después del análisis de adsorción/desorción. La Forma E es estable respecto a la humedad.

Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma E del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma E del Compuesto A que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente memoria, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma E como una mezcla de formas sólidas que comprende el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A.

4.1.6. Forma F del Compuesto A

En la presente memoria se describe la forma de cristal de la Forma F del Compuesto A. La Forma F del Compuesto A puede obtenerse de varios disolventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de disolventes que comprenden agua. En determinadas realizaciones, la Forma F puede obtenerse usando un proceso de recristalización de suspensión de sólidos.

La Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma F del Compuesto A se proporciona en la FIG. 16. La Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las posiciones aproximadas siguientes: 7,2, 9,1, 14,5, 15,7, 16,8, 18,3, 21,9, 22,7, 29,9 y 36,9 grados 2θ . La Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 14,5, 15,7, 22,7 y 29,9 grados 2θ . La Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 16. La Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma F.

La Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma F del Compuesto A se muestra en la FIG. 17. La Forma F se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 267°C. Un gráfico característico de DSC de la Forma F comprende además un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento exotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 170°C. La Forma F puede estar solvatada. La Forma F puede estar hidratada.

Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma F del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan la Forma F del Compuesto A que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, E, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma F como una mezcla de formas sólidas que comprende el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, E, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A.

4.1.7. Forma A1 del hidrocloreto del Compuesto A

Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A1 cristalina de una sal hidrocloreto del Compuesto A. En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede obtenerse de varios disolventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de disolventes que comprenden acetona, acetonitrilo, *n*-butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, cloruro de metileno, metil etil cetona, metil *t*-butil éter, 2-propanol, tolueno, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de éstos. En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede obtenerse usando un proceso de cristalización con enfriamiento rápido o lento. En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede obtenerse usando un proceso de cristalización con adición de antidisolvente.

La Forma A1 de hidrocloreto del Compuesto A es una forma cristalina estable. Por ejemplo, se encontró que la Forma A1 es químicamente estable después de almacenamiento a temperatura ambiente, expuesta a aire y luz, durante 6 semanas. También se encontró que la Forma A1 es químicamente estable después de almacenamiento a 40°C en vacío. También se encontró que la Forma A1 es químicamente estable después de almacenamiento a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. También se encontró que la Forma A1 es químicamente estable después de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (RH). También se encontró que la Forma A1 es químicamente estable después de almacenamiento a 60°C en un contenedor cerrado. Sobre la base de estos datos, se determinó que la Forma A1 del Compuesto A es adecuadamente estable para producción a gran escala (Ejemplo 5.4.3.2).

En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede caracterizarse por análisis de difracción de rayos X en polvo. Un patrón representativo de XRPD de la Forma A1 se proporciona en la FIG. 18. En determinadas realizaciones, la Forma A1 se caracteriza por picos de XRPD localizados en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las posiciones aproximadas siguientes: 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 y 31,4 grados 2θ . En una realización, la Forma A1 se caracteriza por picos de XRPD localizados en las posiciones aproximadas siguientes: 8,6, 13,1, 20,5 y 26,3 grados 2θ . En determinadas realizaciones, la Forma A1 se caracteriza por un patrón de XRPD que concuerda con el patrón presentado en la FIG. 18. En determinadas realizaciones, la Forma A1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 picos que concuerdan con los picos en el patrón representativo de la Forma A1 proporcionado en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, la Forma A1 de una sal hidrocloreto del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un gráfico representativo de DSC para la Forma A1 se muestra en la FIG. 19. En determinadas realizaciones, la Forma A1 se caracteriza por un gráfico de DSC que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 276°C. En determinadas realizaciones, la Forma A1 tiene una temperatura de descomposición a aproximadamente 276°C. Un gráfico representativo de TGA para la Forma A1 del Compuesto A se muestra en la FIG. 20. En determinadas realizaciones, la Forma A1 se caracteriza por un gráfico de TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,2%, menos de aproximadamente 0,1%, menos de aproximadamente 0,05%, menos de aproximadamente 0,01%, por ejemplo, aproximadamente 0,0008%, de la masa total de la muestra después de calentamiento desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. En determinadas realizaciones, la Forma A1 del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales bien de agua u otro disolvente en la red cristalina. En determinadas realizaciones, la Forma A1 no está solvatada. En determinadas realizaciones, la Forma A1 es anhidra.

En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede caracterizarse por análisis de sorción de humedad. Un gráfico isotermo de sorción de humedad representativo se muestra en la FIG. 21. En determinadas realizaciones, cuando la humedad relativa ("RH") se incrementa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% RH, la Forma A1 presenta un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,2% (por ejemplo, aproximadamente 0,15%) de la masa de partida de la muestra. En determinadas realizaciones, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la RH se disminuye de nuevo hasta aproximadamente 0% RH. De acuerdo con esto, en determinadas realizaciones, la Forma A1 es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón de XRPD del material de la Forma A1 no cambia sustancialmente después del análisis de adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma A1 es estable respecto a la humedad.

En determinadas realizaciones, la Forma A1 de una sal hidrocloreto del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En determinadas realizaciones, el material de la Forma A1 es estable, por ejemplo, su patrón de XRPD permanece sustancialmente inalterado, después de exposición a temperatura elevada, después de exposición a humedad elevada, después de exposición a uno o más disolventes, y/o después de compresión. En determinadas realizaciones, por ejemplo, la Forma A1 es estable después de exposición a un entorno de aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de RH durante aproximadamente cuatro semanas. En determinadas realizaciones, por ejemplo, la Forma A1 es estable después de exposición a un entorno de temperatura ambiente y entorno de aproximadamente 95% de RH durante aproximadamente cuatro días. En determinadas realizaciones, la Forma A1 es estable después de exposición a uno o más sistemas de disolventes que comprenden, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, *n*-butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, cloruro de metileno, metil etil cetona, metil *t*-butil éter, 2-propanol, tolueno, y/o tetrahidrofurano a aproximadamente 50°C durante al menos aproximadamente 24 hrs. En determinadas realizaciones, la Forma A1 es estable después de compresión a aproximadamente 2.000 psi de presión durante aproximadamente un minuto.

En determinadas realizaciones, la Forma A1 puede caracterizarse por análisis de partículas. En determinadas realizaciones, una muestra de la Forma A1 comprende partículas que tienen una morfología acicular.

Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A1 del Compuesto A que es sustancialmente pura. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A1 de una sal hidrocloreto del Compuesto A, que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una forma sólida amorfa que comprende una sal hidrocloreto del Compuesto A como se proporciona en la presente memoria, y Formas A, B, C, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente memoria. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A1 como una mezcla de formas sólidas que comprende el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente memoria, y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreto del Compuesto A como se proporciona en la presente memoria.

Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan la Forma A1 de una sal hidrocloreto del Compuesto A, en el que la relación molar de Compuesto A e hidrocloreto en la Forma A1 varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3, 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 determinadas realizaciones, la relación molar de Compuesto A e hidrocloreto en la Forma A1 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 1,3, aproximadamente 1,4, o aproximadamente 1,5.

4.2. Uso en métodos de tratamiento

La descripción engloba una forma sólida del Compuesto A o un estereoisómero de éste, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo de éste farmacéuticamente aceptable para uso en métodos para tratar, prevenir y/o gestionar varias enfermedades o trastornos, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A, tal como, por ejemplo, Forma A, B, C, D, E, o una forma amorfa del Compuesto A, o Forma A1 o una forma amorfa del hidrocloreto del Compuesto A.

Sin estar limitado por una teoría particular, el Compuesto A puede controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas incluyendo, pero no limitado a, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF, y/o IL-6. Sin estar limitado por una teoría particular, el Compuesto A puede estimular la producción de determinadas otras citoquinas incluyendo IL-10, y también actúa como una señal coestimuladora para la activación de células T, resultando en la producción incrementada de citoquinas tal como, pero no limitado a, IL-12 y/o IFN- γ . Además, el Compuesto A puede aumentar los efectos de las células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC). Además, el Compuesto A puede ser inmunomodulador y/o citotóxico, y así, puede ser útil como agentes quimioterapéuticos. Consecuentemente, sin estar limitado por una teoría particular, algunas o todas de dichas características que posee el Compuesto A pueden hacerle útil en el tratamiento, gestión y/o prevención de varias enfermedades o trastornos.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no están limitadas a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, dolor incluyendo, pero no limitado a, Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, daño en el SNC, 5 aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con TNF α , y otras varias enfermedades y trastornos.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no están limitadas a, las descritas en las Patentes U.S. nos. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en varias solicitudes de patente U.S. de Zeldis, incluyendo las publicaciones nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre, 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero, 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 10 2004/0087546, publicada el 6 de mayo, 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos también incluyen los descritos en WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre, 2004.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, cánceres de la piel, tal como melanoma; 15 nodo linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; conductos nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de la sangre y la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica, y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar tumores bien primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no están limitados a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal C y D 25 de Dukes, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica de cariotipo aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de células B cutáneo, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células 30 de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia ossificans progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blanco de alto riesgo extirpado, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer del tubo de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular, y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. 35 En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, prevenir o gestionar varias formas de leucemias tal como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recidivantes, refractarias 40 o resistentes, como se describe en la publicación U.S. no. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero, 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de la sangre. La leucemia incluye, pero no está limitada a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la que los pacientes que han 45 tenido una remisión de la leucemia después de terapia tienen un retorno de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, prevenir o gestionar varios tipos de linfomas, incluyendo linfoma no de Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal 50 maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo nodos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no están limitados a, linfoma de las células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma de células escindidas pequeño difuso (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que pueden observarse con el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona del manto). 55

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no están limitados a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, 60 enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares

oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no están limitados a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, fallo cardíaco, fallo cardíaco avanzado, fallo renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de delección 5q.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación de patente U.S. no. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre, 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no están limitados a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y post-operatorio.

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no están limitados a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis, y dolor miofascial.

Los ejemplos de dolor neuropático, incluyen, pero no están limitados a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia de Sudeck de hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia post-traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de la extremidad fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por daño en la médula espinal, dolor post-ictus central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictus, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tal como vincristina y velcade.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "síndrome de dolor regional complejo," "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es habitualmente doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente sólo es ligeramente doloroso); dolor que es desproporcionado respecto al evento que lo incita (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a una única distribución de nervio periférico; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociado con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento del pelo y uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación de patente U.S. no. 2004/0091455. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio de pigmento retinal (PED), y atrofia del epitelio de pigmento retinal (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis, acné, y arrugas.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo, pero no limitado a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilaris, y queratosis en estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senil, verruga senil, plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: apariencia rugosa, escamosa, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), escrescencias de queratina referidas como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, léntigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no están limitadas a, cualesquiera afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo pero no limitado a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsénicas, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratoderma variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), nudillos acolchados, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0239842A1. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión pulmonar arterial; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad de colágeno vascular, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tal como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración con trastorno en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas pulmonar capilar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no limitado a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio, 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tal como, pero no limitado a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tal como, pero no limitado a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria ssp.*, también están englobados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrombiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la solicitud U.S. no. 11/289.723, presentada el 30 de noviembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no limitados a, deficiencia en adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de IgG selectiva, hipogammaglobulinemia de la infancia transitoria, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada grave ligada a X.

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, incluyen, pero no están limitados a, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple otros trastornos neuroinmunológicos tal como Síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones en la consciencia que ocurren durante un corto periodo de tiempo, y trastorno amnésico, o alteraciones discretas de la memoria que ocurren en ausencia de otras alteraciones en el sistema nervioso central.

Los ejemplos de daños en el SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2006/0122228, publicada el 8 de junio, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados, incluyen, pero no están limitados a, daño cerebral primario, daño cerebral secundario, daño cerebral traumático, daño cerebral focal, daño axonal difuso, daño en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome de médula central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de médula anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de consciencia, dolor de cabeza, náusea, émesis, pérdida de memoria, mareo, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad de concentración, nerviosismo, alteración comportamental, déficit cognitivo, y convulsión.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no limitado a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas, y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no limitado a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto frente a huésped, rechazo de injertos, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis

ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o daño alveolar hiperóxico.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo, 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas en la presente memoria, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tal como, pero no limitado a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de by-pass coronario, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica ilíaca, arterias femoral o popliteales, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados.

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/022209A1, publicada el 6 de octubre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, ronquido, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, terrores de sueño, sonambulismo, y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas, incluyen, pero no están limitadas a, Síndrome de Dolor Regional Complejo, dolor de espalda crónico, dolor músculo-esquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tal como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; congelación del movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofias de múltiples sistemas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neuronas motoras con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; alteración cognitiva leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo con distonía ligado a X; enfermedad de priones; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma en el SNC y mioclonos.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitadas a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero no están limitados a, los descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: endotoxemia o síndrome del choque tóxico; caquexia; síndrome de distrés respiratorio del adulto; enfermedades de resorción ósea tal como artritis; hipercalcemia; Reacción de Injerto frente a Huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; daño por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tal como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tal como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardiaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y daño alveolar hiperóxico; infecciones virales, tal como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

El uso del Compuesto A en varias aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas anticáncer, como se describe en la Solicitud Provisional U.S. No. 60/712.823, presentada el 1 de septiembre, 2005, también está englobado. Esto también se refiere al Compuesto A en combinación con vacunas para uso para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros varios usos de compuestos inmunomoduladores tal como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de una forma sólida del Compuesto A varía dependiendo de factores tal como: indicación específica que se va a tratar, prevenir, o gestionar; edad y condición de un paciente; y cantidad de segundo agente activo usada, si se usa. Generalmente, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y puede ajustarse de una forma convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o gestión), en ciclos (por ejemplo, una semana con tratamiento, una semana sin tratamiento), o en una cantidad que se incrementa o disminuye durante el curso del tratamiento, prevención, o gestión. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente

150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

- 5 Una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones proporcionadas en la presente memoria. Determinadas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y vice versa.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos pueden usarse en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas, u orgánicas).

- 15 Los ejemplos de agentes activos que son moléculas grandes incluyen, pero no están limitados a, factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tal como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tal como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de la quinasa IκB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tal como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos frente a HER-2 (tal como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptina®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos frente a VEGFR (tal como, por ejemplo, bevacizumab (Avastina™)); inhibidores de VEGFR (tal como, por ejemplo, inhibidores de la quinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tal como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tal como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tal como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos que son moléculas pequeñas incluyen, pero no están limitados a, agentes anticáncer y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

- 30 Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o gestionar.

- Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimelesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorubicina; decitabina; dexamaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epiropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozola; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iroplatinato; irinotecán; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puromicina; hidrocloreto de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparfomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodio; taxotere; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreto de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreótida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; e hidrocloreto de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitanio; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlnas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerido; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreto de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafrina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguana; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; lamellarin-N triacetato; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafrina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; mitoguzona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de micobacteria sk; mopidamol; agente mostaza anticáncer; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacteria; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafferina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nítróxico; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; perill alcohol; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreto de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador de inmunidad basada en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgales; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa del nucleósido de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado hemoglobina polioxi-etileno piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; Ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de la señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; eswainsonina; talimustina; metyoduro de amoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilum; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasas; vaprótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilasorb; y zinostatina estimalámero.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilp, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones que se van a tratar, prevenir, o gestionar pueden encontrarse en las referencias siguientes: patentes U.S. nos. 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones U.S. nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y solicitud provisional U.S. no. 60/631.870.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de dolor incluyen, pero no están limitados a, terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tal como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensores, ansiolíticos, bloqueantes del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en el *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontina®), fenitoína (Dilantina®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, quetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzona®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyre®), bupropión (Wellbutrina®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitadas a, un esteroide, un sensibilizador de la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogénesis, o una combinación de éstos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, verteporfina, purilitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente U.S. No. 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes U.S. Nos. 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente U.S. No. 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente U.S. No. 5.770.589), talidomida, glutatión (Patente U.S. No. 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante de RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tal como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueantes del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros terapéuticos que se sabe que reducen la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, warfarina (Coumadina®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostínil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostínil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil

(Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

5 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no están limitados a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazona, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

15 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitados a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxycloquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

20 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no están limitados a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tal como, pero no limitado a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tal como, pero no limitado a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tal como, pero no limitado a, levamisol e isoprinosina; biológicos tal como, pero no limitado a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas, e interferones; hormonas tal como, pero no limitado a, tiroidea; y otros agentes inmunológicos tal como, pero no limitado a, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4, e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen restos CpG no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas peptídicas virales y tumorales).

30 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos del SNC incluyen, pero no están limitados a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxid; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune Rho-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxiam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperdilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de éstos.

45 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensores, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tal como, pero no limitado a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune RHO-D, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamat sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina,

piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero no limitado a, db-AMPc; un agente que comprende un fármaco metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de éstos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Los ejemplos de segundo agente activo que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueante del canal de sodio, un inhibidor selectivo del mediador inflamatorio, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune RHo-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y una mezcla de éstos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: interleuquinas, tal como IL-2 (incluyendo IL-2 recombinante ("rIL2") y IL-2 de virus de viruela de canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1 a, e interferón gamma-1 b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxi urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de los Estados Unidos No. 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tal como clotrimazol y derivados triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma ruta o rutas diferentes de administración. La idoneidad de una ruta de administración particular empelada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y la enfermedad que se está tratando. Una administración para una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria es oral. Las rutas de administración para los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

En una realización, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se está tratando o gestionando, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la o las cantidades de compuestos proporcionadas en la presente memoria y cualesquiera agentes activos opcionales adicionales administrados concurrentemente al paciente.

Como se discute en otro lugar en la presente memoria, también se engloba un método para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

En determinadas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente memoria se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso (es decir, interrupción de la administración) durante un periodo de tiempo, y repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Consecuentemente, en una realización, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria se administra diariamente en una única dosis o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite además incrementar la frecuencia, número, y duración de los ciclos de dosificación. Así, otra realización engloba la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En otra realización más, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante un número mayor de ciclos de lo que causaría típicamente toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se está administrando también un segundo ingrediente activo.

En una realización, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria se administra diariamente y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido de un descanso de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido de un descanso.

En una realización, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, ocurriendo la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento de combinación se administra a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

4.3. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias que comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A se proporcionan en la presente memoria. También, en la presente memoria se describen métodos para preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias que comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las formas de dosificación individuales que comprenden una forma sólida proporcionada en la presente memoria o preparadas usando una forma sólida proporcionada en la presente memoria pueden ser adecuadas para administración oral, mucosal (incluyendo rectal, nasal, o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial, o intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal, o tópica.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una forma sólida que comprende el Compuesto A, tal como, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, E, F o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, o la Forma A1 o una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A, en el que la forma sólida que comprende el Compuesto A es sustancialmente pura. Determinados ejemplos en la presente memoria proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una forma sólida que comprende el Compuesto A, tal como, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, E, F, o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, o la Forma A1 o una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A, que carece sustancialmente de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, las Formas A, B, C, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y/o una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A. Determinadas realizaciones en la presente memoria proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende hidrocloreuro del Compuesto A. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria también comprenden típicamente uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica particular englobada por esta realización comprende una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos

adicionales incluyen, pero no están limitados a: fármacos anti-cáncer y terapias anti-inflamación incluyendo, pero no limitado a, las proporcionadas en la presente memoria.

5 Las formas de dosificación unitarias de la descripción son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina blanda elástica; sobres; tabletas; comprimidos para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; apósitos; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

15 La composición, forma, y tipo de formas de dosificación de la descripción variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de inflamación o un trastorno relacionado puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos de lo que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos de los que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas englobadas por esta descripción variarán de una a otra serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

25 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de farmacia, y los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se proporcionan en la presente memoria. Si un excipiente particular es adecuado para incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no idóneos para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

30 Las composiciones sin lactosa de la descripción pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la Farmacopea de los EEUU (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa preferidas comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

40 Esta descripción además engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran significancia ya que el contenido de agua y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte, y uso de formulaciones.

45 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la descripción pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con contenido en agua y/o humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

50 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que previenen la exposición a agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envase adecuado incluyen, pero no están limitados a, aluminios, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster, y láminas en tiras sellados herméticamente.

55 La descripción engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se refieren en la presente memoria como "estabilizantes", incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sal.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la que se va a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas proporcionadas en la presente memoria se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, proporcionada como una única dosis una vez al día por la mañana, pero preferiblemente como dosis divididas a lo largo del día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas de forma igualitaria. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En la gestión del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis menor, quizá aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, e incrementarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg por día bien como una única dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

4.3.1. Formas de dosificación orales

Las composiciones farmacéuticas de la descripción que son adecuadas para administración oral pueden prepararse como formas de dosificación discretas, tal como, pero no están limitados a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia muy conocidos para los expertos en la técnica. Véase, generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^o ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas de la descripción se preparan combinando el o los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, pero no están limitados a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no están limitados a, almidones, azúcares, celulosa micro-cristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

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

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

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales de la descripción incluyen, pero no están limitados a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de éstos.

Los ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de éstos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas de la descripción está presente típicamente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no están limitadas a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101TM, AVICEL-PH-103TM, AVICEL RC-581TM, AVICEL-PH-105TM (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de éstos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio vendido como AVICEL RC-581TM. Los excipientes o aditivos anhidros o con bajo contenido en agua adecuados incluyen AVICEL-PH-103TM y Almidón 1500 LMTM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la descripción para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras aquellos que contienen demasiado poco disgregante pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de disgregante que no es demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación orales sólidas de la descripción. La cantidad de disgregante usada varía sobre la base del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no están limitadas a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de éstos.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no están limitadas a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilén glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, 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, laureato de etilo, agar, y mezclas de éstos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200™, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL™ (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de éstos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente uno por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

4.3.2. Formas de dosificación de liberación retardada

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se proporciona en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las Patentes U.S. Nos.: 3.845.770, 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los ingredientes activos de la descripción. La descripción engloba así formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para administración oral tal como, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas, perlas de gel, y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármaco sobre la conseguida por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y seguimiento por el paciente incrementado. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el momento del inicio de la acción u otras características, tal como niveles sanguíneos del fármaco, y pueden así afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayor parte de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad del fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y gradualmente y continuamente liberan otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.3.3. Formas de dosificación parenterales

Las formas de dosificación parenterales pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Como su administración sobrepasa típicamente las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a

un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no están limitados a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

5 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales de la descripción son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitado a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tal como, pero no limitado a, etil alcohol, polietilen glicol, y polipropilen glicol; y
10 vehículos no acuosos tal como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenterales de la descripción.

4.3.4. Formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales

15 Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas, y mucosales de la descripción incluyen, pero no están limitadas a, disoluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4^a ed., Lea y Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales en la cavidad oral pueden formularse como lavados bucales o como geles orales. Además,
20 las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo reservorio" o de "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas, y mucosales englobadas por esta descripción son muy conocidos para los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en la mente, los excipientes típicos incluyen, pero no están limitados a, agua, acetona, etanol, etilen glicol, propilen glicol, butano-1,3,diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de éstos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también
30 pueden añadirse a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o posteriormente al tratamiento con los ingredientes activos de la descripción. Por ejemplo,
35 pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en la administración de los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no están limitados a: acetona; varios alcoholes tal como etanol, oleil, y tetrahidrofuril; alquil sulfóxidos tal como dimetil sulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilen glicol; pirrolidonas tal como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y varios ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tal como Tween 80™ (polisorbato 80) y Span 60™ (monoestearato de sorbitán).
40

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido en el que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a
45 composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de manera que se mejora la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente que potencia la administración o potencia la penetración. Pueden usarse diferentes formas sólidas que comprenden los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.3.5. Kits

Esta descripción engloba kits que, cuando se usan por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria del compuesto A, o una forma sólida o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, y una forma de dosificación unitaria de un segundo ingrediente
55 activo. Los ejemplos de segundos ingredientes activos incluyen, pero no están limitadas a, los listados en la presente memoria.

Los kits de la descripción pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar el o los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no están limitados a, jeringas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores.

- 5 Los kits de la descripción pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el que puede disolverse el ingrediente activo para formar una disolución estéril sin partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tal como, pero no limitado a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tal como, pero no limitado a, etil alcohol, polietilén glicol, y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

5. EJEMPLOS

15 5.1. Ejemplo 1: ensayos

5.1.1. Ensayo de inhibición de TNF α en PMBC

20 Se obtienen células mononucleares de sangre periférica (PMBC) de donantes normales por centrifugación en densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EEUU). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EEUU) suplementado con 10% AB+suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EEUU), 2 mM L-glutamina, 100 U/mL penicilina, y 100 μ g/mL estreptomycin (Life Technologies).

25 Las PMBC (2×10^5 células) se plaquean en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos Costar (Corning, NY, EEUU) en triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma cat. no. L-1887, St. Louis, MO, EEUU) a 1 ng/mL final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disuelven en DMSO (Sigma) y se hacen diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Las células se incuban durante 18-20 horas a 37°C en 5% CO₂, y se recogen los sobrenadantes, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan para niveles de TNF α por ELISA (Endogen, Boston, MA, EEUU). Se calculan las CI₅₀ usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02). En dos experimentos, el Compuesto A demostró una CI₅₀ de 10 y 85 nM.

30 5.1.2. Producción de IL-2 y MIP-3 α por células T

35 Las PMBC se deplecionan de monocitos adherentes poniendo 1×10^8 PMBC en 10 mL de medio completo (RPMI 1640 suplementado con 10% suero bovino inactivado con calor, 2 mM L-glutamina, 100 U/mL penicilina, y 100 μ g/mL estreptomycin) por placa de cultivo tisular de 10 cm, en un incubador a 37°C, 5% CO₂ durante 30-60 minutos. La placa se lava con medio para eliminar todas las PMBC no adherentes. Las células T se purifican por selección negativa usando el anticuerpo siguiente (PharMingen) y mezcla Dynabead (Dyna) para cada 1×10^8 PMBC no adherentes: 0,3 mL lechos de anti-IgG de ratón de cabra, 15 μ L anti-CD16, 15 μ L anti-CD33, 15 μ L anti-CD56, 0,23 mL de lechos anti-CD19, 0,23 mL de lechos anti-HLA clase II, y 56 μ L de lechos anti-CD14. Las células y la mezcla lecho/anticuerpo se rotan por inversión continua durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se retiran de los lechos usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% de células T, 87-95% CD3⁺ por citometría de flujo.

45 Se recubren placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 μ g/mL en PBS, 100 μ L por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 horas, después se lavan cuatro veces con medio completo 100 μ L/pocillo justo antes de añadir las células T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces del final en una placa de cultivo de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son aproximadamente 10 μ M a aproximadamente 0,00064 μ M. Una preparación madre 10 mM de los compuestos proporcionados en la presente memoria se diluye 1:50 en completo para una primera dilución 20x de 200 μ M en 2% DMSO y se diluye de forma seriada 1:5 en 2% DMSO. El compuesto se añade a 10 μ L por 200 μ L de cultivo, para proporcionar una concentración final de DMSO de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% CO₂ durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizan para IL-2 y MIP-3 α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3 α se normalizan respecto a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y se calculan las CE₅₀ usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.1.3. Ensayo de proliferación celular

55 Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5, y UT-7 se obtienen de la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de la American Type Culture

Collection (Manassas, VA, EEUU). La proliferación celular como se indica por la incorporación de ^3H -timidina se mide en todas las líneas celulares como sigue.

5 Las células se plaquean en placas de 96 pocillos a 6.000 células por pocillo en medio. Las células se pre-tratan con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μM en una concentración final de aproximadamente 0,25% DMSO en triplicado a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO_2 durante 72 horas. Se añade entonces un microcurio de ^3H -timidina (Amersham) a cada pocillo, y las células se incuban de nuevo a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO_2 durante 6 horas. Las células se recogen en placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recolector celular (Tomtec), y las placas se dejan secar toda la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 μL /pocillo), y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizando respecto al control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se ensaya en cada línea celular en tres experimentos separados. Se calculan las CI_{50} finales usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable. (GraphPad Prism v3.02).

15 5.1.4. Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

Las células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hora, después se estimulan con 10 U/mL de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se preparan lisados celulares y bien se inmunoprecipitan con Ab del receptor de Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se ensayan con Abs de Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 y se analizan en un formador de Imágenes Storm 860 usando software ImageQuant (Molecular Dynamics).

20 5.1.5. Análisis del ciclo celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria toda la noche. Se realiza tinción con yoduro de propidio para ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) según el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan con un citómetro de flujo FACSCalibur usando software ModFit LT (Becton Dickinson).

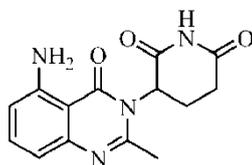
25 5.1.6. Análisis de la apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria a varios puntos de tiempo, después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión de anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

30 5.1.7. Ensayo de la luciferasa

Las células Namalwa se transfectan con 4 μg de luciferasa AP1 (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 μL de reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad luciferasa se ensaya usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

35 5.2. Ejemplo 2: preparación de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (Compuesto A)



40 Etapa 1: A una disolución de hidróxido de potasio (16,1 g, 286 mmoles) en agua (500 mL), se añadió 3-nitroftalimida (25,0 g, 130 mmoles) en partes a 0°C. La suspensión se agitó a 0°C durante 3 hrs, y se calentó hasta 30°C durante 3 hrs. A la disolución, se añadió HCl (100 mL, 6N). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C durante 1 hr. La suspensión se filtró y se lavó con agua fría (2 x 10 mL) para proporcionar ácido 3-nitro-ftalámico como un sólido blanco (24,6 g, 90% de rendimiento): ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,69 (brs, 1H, NHH), 7,74 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,92 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8,15 (brs, 1H, NHH), 13,59 (s, 1H, OH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 125,33, 129,15, 130,25, 132,54, 136,72, 147,03, 165,90, 167,31.

45 Etapa 2: A una mezcla de ácido 3-nitro-ftalámico (24,6 g, 117 mmoles) e hidróxido de potasio (6,56 g, 117 mmoles) en agua (118 mL), se añadió una mezcla de bromo (6 mL), hidróxido de potasio (13,2 g, 234 mmoles) en agua (240 mL) a 0°C, seguido de la adición de una disolución de hidróxido de potasio (19,8 g, 351 mmoles) en agua (350 mL).
50 Después de 5 minutos a 0°C, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 hr. La disolución de

reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después, en un baño de hielo-agua durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió una disolución de HCl (240 mL, 2N) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se mantuvo durante 1 hr. La suspensión se filtró y se lavó con agua (5 mL) para proporcionar ácido 2-amino-6-nitro-benzoico como un sólido amarillo (15,6 g, 73% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5% grad a 95% en 5 min, 5,83 min (85%); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6,90 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7,01 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7,31 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,5-9,5 (brs, 3H, OH, NH₂); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 105,58, 110,14, 120,07, 131,74, 149,80, 151,36, 166,30; LCMS: MH = 183.

Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-amino-6-nitro-benzoico (1,5 g, 8,2 mmoles) en anhídrido acético (15 mL) se calentó a 200°C durante 30 minutos en un horno microondas. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*. El sólido se agitó en éter (20 mL) durante 2 hrs. La suspensión se filtró y se lavó con éter (20 mL) para proporcionar 2-metil-5-nitro-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona como un sólido marrón claro (1,4 g, 85% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5% grad 95% en 5 min, 5,36 min (92%); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3H, CH₃), 7,79 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7,93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8,06 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,87, 107,79, 121,54, 128,87, 137,19, 147,12, 148,46, 155,18, 161,78; LCMS: MH = 207.

Etapa 4: Dos viales cada uno con una suspensión de 5-nitro-2-metil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,60 g, 2,91 mmoles) y cloruro de hidrógeno de 3-amino-piperidina-2,6-diona (0,48 g, 2,91 mmoles) en piridina (15 mL) se calentaron a 170°C durante 10 minutos en un horno microondas. La suspensión se filtró y se lavó con piridina (5 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*. La mezcla resultante se agitó en HCl (30 mL, 1N), acetato de etilo (15 mL) y éter (15 mL) durante 2 hrs. La suspensión se filtró y se lavó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL) para proporcionar un sólido marrón oscuro, que se agitó con metanol (50 mL) a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para proporcionar 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido negro (490 mg, 27% de rendimiento). El sólido se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 5: Una mezcla de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (250 mg) y Pd(OH)₂ en carbón (110 mg) en DMF (40 mL) se agitó bajo hidrógeno (50 psi) durante 12 hrs. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con DMF (10 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* y el aceite resultante se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (156 mg, 69% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,52 min (99,9%); pf: 293-295°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,10-2,17 (m, 1H, CHH), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,59-2,69 (m, 2H, CH₂), 2,76-2,89 (m, 1H, CHH), 5,14 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6,56 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,02 (s, 2H, NH₂), 7,36 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,98, 23,14, 30,52, 55,92, 104,15, 110,48, 111,37, 134,92, 148,17, 150,55, 153,62, 162,59, 169,65, 172,57; LCMS: MH = 287; Anal. Calcd. para C₁₄H₁₄N₄O₃ + 0,3 H₂O: C, 57,65; H, 5,05; N, 19,21. Encontrado: C, 57,50; H, 4,73; N, 19,00.

5.3. Ejemplo 3: preparación de hidrocloreto del Compuesto A

En un matraz de vidrio agitado, aproximadamente 19 g del Compuesto A (base libre) se suspendieron en aproximadamente 200 mL de acetonitrilo y 200 mL agua. Se añadieron aproximadamente 5 mL de ácido clorhídrico 12 N, y la suspensión se disolvió por calentamiento por encima de 55°C. La disolución se enfrió hasta aprox 45°C y los cristales de siembra del Compuesto A Forma A1 (por ejemplo, Hidrocloreto) se añadieron al matraz. Después, se añadió ácido clorhídrico 6 N gota a gota causando cristalización adicional. La suspensión de sólidos se enfrió lentamente. La suspensión de sólidos se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo. El producto se secó en un horno de vacío. El producto seco resultante fue consistente con el Compuesto A Forma A1.

5.4. Ejemplo 4: Estudios de cribado de formas sólidas

5.4.1. Metodología experimental

Los métodos descritos en la presente memoria se ilustran con hidrocloreto del Compuesto A. Estos métodos pueden usarse directamente o con alguna modificación para otras formas sólidas del Compuesto A como se describe en la presente memoria.

Solubilidad: Una muestra pesada de hidrocloreto del Compuesto A (aproximadamente 50 mg) se trató con un volumen conocido de un disolvente de ensayo. Los disolventes usados fueron bien de grado reactivo o HPLC. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a aproximadamente 25°C. Si todos los sólidos parecieron haberse disuelto por inspección visual, las solubilidades estimadas se calcularon sobre la base del volumen total de disolvente usado para proporcionar una disolución completa. Las solubilidades reales pueden ser mayores de las calculadas debido al uso de una gran cantidad de disolvente o a una baja velocidad de disolución. Si estaban presentes sólidos, la solubilidad se midió gravimétricamente. Un volumen conocido de filtrado se evaporó a sequedad y se midió el peso del residuo.

Equilibrado/Suspensión de sólidos y Evaporación: Los experimentos de equilibrado y evaporación se llevaron a cabo por la adición de un exceso de hidrocloreto del Compuesto A a aproximadamente 2 mL de un disolvente de ensayo. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 hrs a aproximadamente 25°C o aproximadamente 50°C. Después

de alcanzar el equilibrio, la disolución saturada se retiró y se dejó evaporar lentamente en un vial abierto bajo nitrógeno a aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, respectivamente. Los sólidos resultantes del equilibrado se filtraron y se secaron al aire.

5 Recristalización por Enfriamiento: Los disolventes seleccionados (THF/agua, MeCN/agua, MeOH/0,1N HCl, y EtOH/0,1N HCl) se saturaron con hidrocloreuro del Compuesto A a aproximadamente 50-70°C. Una vez los sólidos se disolvieron completamente, la disolución se enfrió rápidamente poniéndola en una nevera (aproximadamente 0-5°C). Los sólidos se aislaron después de 1 a 3 días.

10 Disolvente/Anti-Disolvente de Recristalización: El disolvente seleccionado (MeCN/agua) se saturó con hidrocloreuro del Compuesto A a temperatura ambiente. Una vez los sólidos se disolvieron completamente, se añadió un anti-disolvente (acetona o IPA) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Si no ocurrió precipitación, el vial se enfrió adicionalmente poniéndolo en una nevera (aproximadamente 0-5°C). Los sólidos resultantes de la recristalización se filtraron y se secaron al aire.

15 Estudios de Trituración: Los experimentos de trituración se realizaron usando un agitador Wig-L-Bug. Aproximadamente 50 mg de hidrocloreuro del Compuesto A se añadieron a un tubo de poliestireno (2,54 x 1,27 cm, 1" x ½") con un lecho Plexi (0,95 cm, 3/8"). El vial se cerró y se puso en el agitador durante aproximadamente 50 s. Para trituración húmeda, se añadieron gotas de agua al vial y se formó una pasta húmeda antes de ponerlo en el agitador.

20 Estudios de Humedad: Aproximadamente 30 mg de hidrocloreuro del Compuesto A se pusieron en viales de vidrio ámbar en duplicado. Los viales se pusieron en una cámara de humedad a 40°C/75%RH con un vial cerrado y un vial abierto. Los sólidos se ensayaron por XRPD después de cuatro semanas. Se realizó un experimento de estrés de humedad adicional poniendo aproximadamente 10 mg de hidrocloreuro del Compuesto A en un instrumento DVS a 95%RH y temperatura ambiente durante cuatro días.

5.4.2. Metodología de caracterización

25 Difracción de rayos X en polvo (XRPD): el análisis XRPD se llevó a cabo en un difractor de rayos X en polvo Thermo ARL X'TRA™ usando radiación Cu K α a 1,54 Å. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X se ajustaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las rejillas de divergencia se ajustaron a 4 mm y 2 mm y las rejillas de medida se ajustaron a 0,5 mm y 0,2 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de estado sólido enfriado peltier de Si(Li). Se usó un barrido continuo theta-dos theta a 2,40°/min (0,5 seg/0,02° etapa) de 1,5 °2 θ a 40 °2 θ . Se usó un estándar de alúmina sinterizado para
30 chequear la posición de los picos. En general, las posiciones de los picos de XRPD se espera que varíen individualmente en una base medida por medida aproximadamente $\pm 0,2$ °2 θ . En general, como se entiende en la técnica, dos patrones de XRPD concuerdan entre sí los picos característicos del primer patrón están localizados en aproximadamente las mismas posiciones que los picos característicos del segundo patrón. Como se entiende en la técnica, la determinación de si dos patrones de XRPD concuerdan o si picos individuales en dos patrones de XRPD
35 concuerdan puede requerir la consideración de variables y parámetros individuales tales como, pero no limitado a, orientación preferida, impurezas de fase, grado de cristalinidad, tamaño de las partículas, variación en el ajuste del instrumento difractor, variación en los parámetros de recogida de los datos de XRPD, y/o variación en el procesamiento de los datos de XRPD, entre otros. La determinación de si dos patrones concuerdan puede realizarse a simple vista y/o por análisis informático.

40 Calorimetría diferencial de barrido (DSC): los análisis de DSC se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q2000™. Se usó indio como un estándar de calibración. Aproximadamente 2 - 5 mg de una muestra se pusieron en una bandeja de DSC. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/min de aproximadamente 25°C hasta una temperatura final de 300°C. Los puntos de fusión se reportaron como las temperaturas de inicio extrapoladas.

45 Análisis Gravimétricos Térmicos (TGA): los análisis de TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000™. Se usó oxalato de calcio para la calibración. Aproximadamente 5 - 20 mg de una muestra pesada exactamente se pusieron en una bandeja, y se cargaron en un horno de TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de aproximadamente 10°C/min hasta una temperatura final de aproximadamente 300°C.

50 Microscopía Óptica: el análisis de morfología de una muestra se llevó a cabo en un microscopio Olympus. Se dispersaron pequeñas cantidades de una muestra en aceite mineral en un portaobjetos de vidrio con cubreobjetos y se visionaron con un aumento 20x.

55 Sorción Dinámica de Vapor (DVS): la higroscopicidad se determinó en un Sistema de Medida de Superficie DVS. Típicamente, una muestra de aproximadamente 2-10 mg se cargó en la bandeja de muestras del instrumento DVS. La muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado DVS a temperatura ambiente. La humedad relativa se incrementó de 0 a 95%RH a 10%RH etapa, después a 95%RH. La humedad relativa se disminuyó entonces de una manera similar para conseguir un ciclo completo de adsorción/desorción.

Solubilidad por HPLC: la solubilidad de la Forma A en disolventes acuosos y orgánicos seleccionados se determinó mezclando sólido con disolventes a temperatura ambiente. Las muestras se filtraron después de 24 hr de agitación y se cuantificó por un método de HPLC, excepto para DMSO, para el que la solubilidad se midió después de 1 hr de agitación.

5 **5.4.3. Resultados del estudio de cribado de formas sólidas**

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A que se prepararon durante los estudios de cribado de formas sólidas incluyeron la Forma A, B, C, D, E, F, y A1, y formas amorfas. Los patrones de XRPD, gráficos de DSC, gráficos de TGA y gráficos de DVS representativos para la Forma A, B, C, D, E, F, e I se proporcionan en la presente memoria como las FIGS. 1 a 21.

10 **5.4.3.1. Formas sólidas del Compuesto A**

Las interconversiones entre varias formas sólidas de los Compuestos A se resumen en la FIG. 22. Las propiedades físicas de las Formas A, B, C, D, E, y F se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2. Características de Formas sólidas del Compuesto A

Forma	Morfología	Picos de DSC (°C)	Pérdida de TGA (% en peso)	Sorción de Humedad a 95% RH (% en peso)	Comentario
A	Placa Cristalina Irregular	145,3 (amplio) 161,2 (exo) 282,1 (inicio)	5,87	3,19	Monohidrato
B	Forma Cristalina Irregular	279,0 (inicio)	0,00	0,11	Anhidrato
C	Forma Cristalina Irregular	280,7 (inicio)	0,07	0,17	Anhidrato
D	Forma Semi-cristalina Irregular	114,4 (amplio) 283,3 (inicio)	3,04	4,11	Forma deshidratada inestable
E	Placa Cristalina Grande irregular	147,0 (amplio) 279,4 (inicio)	5,98	0,26	Hidrato/solvato
F	Cristalina	170,4 (exo) 266,5 (inicio)			

15 En un matraz de vidrio agitado, se disolvieron 3,5 g de base libre del Compuesto A en aprox 14 mL de DMSO y aprox 0,7 mL de agua a temperatura ambiente. Se añadieron aprox 2 mL de agua y empezaron a formarse los cristales del Compuesto A Forma A. Se añadió agua adicional gota a gota y el lote cristalizó adicionalmente. El lote se filtró. La torta se lavó con una disolución 1:1 (v:v) DMSO:agua y agua sin disolvente. La torta húmeda se secó en un horno de vacío. El producto seco final fue consistente con el Compuesto A Forma A.

20 Alternativamente, el Compuesto A Forma A puede obtenerse por siembra. En un matraz de vidrio agitado, se disolvieron 3,5 g de base libre del Compuesto A en aprox 14 mL de DMSO y aprox 0,7 mL de agua a temperatura ambiente. Se añadieron aprox 1,3 mL de agua, y se añadieron semillas del Compuesto A Forma A, y el lote empezó a cristalizar. Se añadió agua adicional gota a gota y el lote cristalizó adicionalmente. El lote se filtró. La torta se lavó con una disolución 1:1 (v:v) DMSO:agua y agua sin disolvente. La torta húmeda se secó en un horno de vacío. El producto seco final fue consistente con el Compuesto A Forma A.

25 La Forma B del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A mediante recristalización de suspensión de sólidos en metanol, acetona o acetonitrilo. Los experimentos de suspensión de sólidos se llevaron a cabo por la adición de un exceso de Compuesto A a 2 mL de metanol, acetona o acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a aproximadamente 50°C. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se filtró y se secó al aire.

30 La Forma C del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A mediante recristalización de suspensión de sólidos en EtOAc, EtOH, IPA, MEK, *n*-BuOH, o THF a aproximadamente 50°C. Los experimentos de suspensión de sólidos se llevaron a cabo por la adición de un exceso de Compuesto A a 2 mL de EtOAc, EtOH, IPA, MEK, *n*-BuOH, o THF.

La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a aproximadamente 50°C. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se filtró y se secó al aire.

La Forma D del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A mediante secado de la Forma A en un horno de vacío a aproximadamente 80 - 90°C.

- 5 La Forma E del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A mediante recristalización de suspensión de sólidos en acetonitrilo, etanol o isopropanol a temperatura ambiente. Los experimentos de suspensión de sólidos se llevaron a cabo por la adición de un exceso de Compuesto A a 2 mL de acetonitrilo, etanol o isopropanol. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a temperatura ambiente. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se filtró y se secó al aire.
- 10 La Forma F del Compuesto A se preparó a partir de la Forma B mediante recristalización de suspensión de sólidos en agua a temperatura ambiente. El experimento de suspensión de sólidos se llevó a cabo por la adición de un exceso de Compuesto A a 2 mL de agua. La mezcla resultante se agitó durante al menos 16 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó al aire.

5.4.3.2. Forma sólida A1 de Compuesto A HCl

- 15 La Forma A1, una sal hidrocioruro del Compuesto A, se preparó por el proceso siguiente. En un matraz de vidrio agitado, se mezclaron 2 g de hidrocioruro del Compuesto A en una mezcla de disolventes de aproximadamente 20 mL de acetonitrilo y 20 mL de agua y se disolvió por calentamiento hasta > 55°C. La disolución se enfrió hasta 45°C y se añadieron aprox 3,3 mL de ácido clorhídrico 6 N, causando la cristalización. La suspensión de sólidos se enfrió lentamente y se filtró. La torta se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno de vacío. El producto seco resultante fue consistente con el Compuesto A Forma A1.

- 20 **Proceso a Gran Escala.** La Forma A1 se preparó a gran escala combinando 100 g de hidrocioruro del Compuesto A, 960 mL de acetonitrilo y 960 mL de agua desionizada en un reactor. La mezcla se calentó con agitación hasta 60 a 70°C y se transfirió a un segundo reactor por un filtro en línea (0,45 µm). El primer reactor se lava con 100 mL de acetonitrilo:agua (1:1), que se transfirió al segundo reactor por el filtro en línea. La temperatura en el segundo reactor se mantuvo a 65°C durante la transferencia. El segundo reactor se enfrió hasta 45°C y se sembró con 3 g de cristales de la Forma A1. El lote empezó a cristalizar y se envejeció a 45°C durante 30 minutos. A la suspensión de sólidos resultante se añadieron 171 mL de HCl 6 N por un filtro en línea durante 1 hora, manteniendo la temperatura del lote a aproximadamente 45°C. El lote se envejeció a 45°C durante 1,5 horas y se enfrió hasta 0°C en una rampa lineal durante 4 horas. El lote se envejeció a 0°C durante 1 hora. El sobrenadante se muestreó para concentración por UPLC. La concentración de la Forma A1 en el sobrenadante fue 5 mg/mL. La suspensión de sólidos se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado con vacío. La torta resultante se lavó por desplazamiento con 2 x 300 mL de lavados de acetonitrilo. La torta se secó en un horno de vacío a 40°C hasta que el acetonitrilo es < 400 ppm. La torta seca de la Forma A1 fue un polvo blanco/blanquecino limpio.

- 25 Se descubrió que el acetonitrilo:agua fue el único sistema de disolventes que rindió propiedades aceptables para el aumento de escala, por ejemplo, solubilidad mayor de aproximadamente 50g/mL de producto. Se añadió exceso de HCl para prevenir la formación de la base libre del Compuesto A. En algunos casos, se encontró que la ausencia de HCl en el proceso resultó en la formación de base libre. También se pensó que el exceso de HCl mejora el rendimiento de la Forma A1 durante la cristalización.

- 30 Las propiedades físicas de la sal de HCl son consistentes de lote a lote. La TGA muestra poco disolvente residual (también, por RMN el acetonitrilo residual puede reducirse hasta < 400 ppm). La DSC muestra un único evento a -280°C, que se considera que es descomposición (similar al punto de descomposición de la base libre). La microscopía mostró morfología de varilla larga.

- 35 **Estudios de Solubilidad.** Se determinó la solubilidad aproximada de la Forma A1 de hidrocioruro del Compuesto A en varios disolventes a aproximadamente 25°C. La Forma A1 se encontró que es lo más soluble (> 25 mg/mL) en MeCN/agua (1:1) y THF/agua (1:1). La Forma A1 se encontró que tenía una solubilidad moderada (3 - 10 mg/mL) en EtOH/agua (1:1), MeOH, CH₂Cl₂, THF, y agua. La Forma A1 se encontró que tenía una solubilidad baja (< 3 mg/mL) en otros disolventes orgánicos ensayados. La solubilidad de la Forma A1 en disolventes seleccionados también se ensayó por HPLC y los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3. Solubilidad

Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua	1,71
0,9% NaCl	1,90
0,1N HCl	5,34

Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
Tampón acetato (pH 4,0)	0,31
Tampón fosfato (pH 6,8)	0,03
Acetonitrilo (AcCN)	0,02
Acetona	2,55
Metanol (MeOH)	0,27
Isopropanol (iPrOH)	0,02
Acetato de etilo (EtOAc)	<0,001
Tetrahidrofurano (THF)	<0,005
Heptano	<0,001
Tolueno	<0,005
Dimetil Sulfóxido (DMSO)	21,88

5 Los experimentos de suspensión de sólidos se realizaron a temperatura ambiente y 50°C usando la Forma A1 de hidrocloreuro del Compuesto A como material de partida. Los resultados se resumen en las Tablas 4 y 5. Todos los sólidos aislados de disolventes orgánicos puros después de 24 hrs de suspensión de sólidos se confirmaron que eran la Forma A1 por XRPD. El sólido aislado de la suspensión de sólidos en THF/agua a 50°C también se confirmó que era la Forma A1. Los sólidos aislados de otras suspensiones de sólidos acuosas/orgánicas o acuosas se mostraron que eran mezclas de la Forma A1 y la base libre del Compuesto A, sugiriendo una disociación parcial de la sal de HCl.

TABLA 4. Experimentos de equilibrado a temperatura ambiente.

Disolvente	Resultado de XRPD
Acetona	Forma A1
Acetonitrilo	Forma A1
n-Butanol	Forma A1
Etanol	Forma A1
Acetato de etilo	Forma A1
Heptano	Forma A1
Metanol	Forma A1
Cloruro de metileno	Forma A1
Metil etil cetona	Forma A1
Metil t-butil éter	Forma A1
2-Propanol	Forma A1
Tolueno	Forma A1
Tetrahidrofurano	Forma A1
Agua	Forma A + Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1
Acetonitrilo /Agua (1:1)	Forma A + Forma A1

Disolvente	Resultado de XRPD
Tetrahidrofurano /Agua (1:1)	Forma A + Forma A1

TABLA 5. Experimentos de Equilibrado a 50°C

Disolvente	Resultado de XRPD
Acetona	Forma A1
Acetonitrilo	Forma A1
n-Butanol	Forma A1
Etanol	Forma A1
Acetato de etilo	Forma A1
Heptano	Forma A1
Metanol	Forma A1
Metil etil cetona	Forma A1
2-Propanol	Forma A1
Tolueno	Forma A1
Tetrahidrofurano	Forma A1
Agua	Forma A + Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1
Acetonitrilo /Agua (1:1)	Forma A + Forma A1
Tetrahidrofurano /Agua (1:1)	Forma A1

Se realizaron experimentos de evaporación. Los resultados se resumen en las Tablas 6 y 7. Para evaporaciones a temperatura ambiente, los sólidos obtenidos de agua, EtOH/agua, y MeCN/agua se confirmó que eran la Forma A1. Se observó una disociación parcial o completa de la sal en MeOH, THF, y THF/agua. Para evaporaciones a 50°C, los sólidos obtenidos de MeOH, agua, EtOH/agua, y MeCN/agua se confirmó que eran la Forma A1. El sólido de THF/agua se mostró que era amorfo.

5

TABLA 6. Experimentos de evaporación a temperatura ambiente

Disolvente	Resultado de XRPD
Acetona	N/A
Acetonitrilo	N/A
n-Butanol	N/A
Etanol	N/A
Acetato de etilo	N/A
Heptano	N/A
Metanol	Forma A + Forma A1
Metil etil cetona	N/A
2-Propanol	N/A
Tolueno	N/A

Disolvente	Resultado de XRPD
Tetrahidrofurano	N/A
Agua	Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A1
Acetonitrilo /Agua (1:1)	Forma A1
Tetrahidrofurano /Agua (1:1)	Forma A + Forma A1

TABLA 7. Experimentos de evaporación a 50°C

Disolvente	Resultado de XRPD
Acetona	N/A
Acetonitrilo	N/A
n-Butanol	N/A
Etanol	N/A
Acetato de etilo	N/A
Heptano	N/A
Metanol	Forma A1
Metil etil cetona	N/A
2-Propanol	N/A
Tolueno	N/A
Tetrahidrofurano	N/A
Agua	Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A1
Acetonitrilo /Agua (1:1)	Forma A1
Tetrahidrofurano /Agua (1:1)	Amorfo

- 5 Se realizaron experimentos de recristalización en varias mezclas orgánicas/acuosas. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Los sólidos de MeCN/agua, MeOH/0,1N HCl, o EtOH/0,1N HCl se confirmó que eran la Forma A1. Se observó una disociación completa de la sal en THF/agua.

También se realizó cristalización en anti-disolvente con MeCN/agua como el sistema primario de disolventes, y con acetona o IPA como antidisolvente. La Forma A1 se obtuvo cuando se usó acetona como antidisolvente, y se observó una disociación parcial cuando se usó IPA como antidisolvente.

TABLA 8. Recristalización sin y con antisolventes

Disolvente	Antisolvente	Relación (Disolvente/Antisolvente)	Resultado de XRPD
THF/H ₂ O	NA	NA	Forma A
MeCN/H ₂ O	NA	NA	Forma A1+ Forma A
MeOH/0,1N HCl	NA	NA	Forma A1
EtOH/0,1N HCl	NA	NA	Forma A1
MeCN/H ₂ O	Acetona	1:5	Forma A1
MeCN/H ₂ O	IPA	1:5	Forma A1 + Forma A

Se realizaron experimentos de trituración con y sin la adición de agua, como un intento adicional de generar polimorfos. La Forma A1 se encontró inalterada después de trituración. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

5 TABLA 9. Experimentos de trituración

Forma de Partida	Condiciones de Ensayo	Resultado de XRPD
Forma A	Trituración seca	Forma A1
Forma A	Trituración húmeda (pasta)	Forma A1

Caracterización de la Forma A1

10 La Forma A1 tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 18 y hábito de cristal acicular. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma A1 se muestran en las FIGS. 19 y 20, respectivamente. Se observó una pérdida de masa despreciable antes de la descomposición, cuya temperatura de inicio fue aproximadamente 276°C como se determina por DSC.

15 El comportamiento de sorción/desorción de humedad de la Forma A1 se determinó por DVS y los resultados se resumen en la FIG. 21. La Forma A1 presentó un cambio de masa del 0,15% respecto a la masa seca cuando la humedad relativa se incrementó de 0 a 95%, indicando que el material es no higroscópico. Después de experimentar el ciclo completo de adsorción/desorción, el difractograma de XRPD de la muestra mostró que el material no cambió respecto a la Forma A1 inicial.

20 La estabilidad de la Forma A1 se determinó exponiendo la muestra a un entorno de 40°C/75%RH durante cuatro semanas ó 95%RH a temperatura ambiente durante cuatro días. La forma sólida del material expuesto no cambió comparado con la muestra inicial no expuesta (Tabla 10). La Forma A1 también se encontró que era estable después de la aplicación de una presión de 2.000 psi durante aproximadamente 1 minuto.

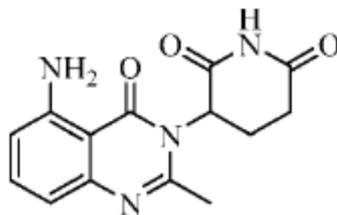
TABLA 10. Experimentos de trituración

Forma de Partida	Condiciones de Ensayo	Resultado de XRPD
Forma A1	40°C/75% RH durante 4 semanas, vial abierto	Forma A1
Forma A1	40°C/75% RH durante 4 semanas, vial cerrado	Forma A1
Forma A1	95% RH durante 4 días	Forma A1

Sobre la base de estos estudios de caracterización, se encontró que la Forma A1 era un material cristalino estable anhidro y no higroscópico.

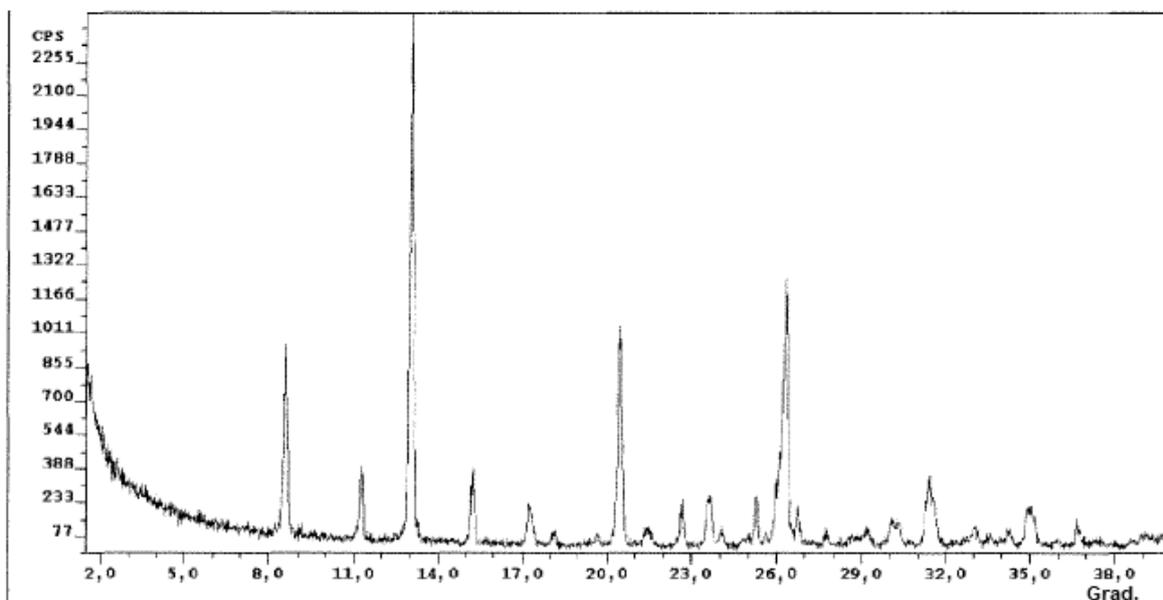
REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de una sal hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona:



5 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,6, 13,1, 20,5 y 26,3 grados 2θ .

2. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura siguiente



10 3. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a aproximadamente 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 y 31,4 grados 2θ .

4. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene un gráfico de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 276°C.

15 5. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un gráfico de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 0,5% cuando se calienta desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C.

6. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la forma sólida es anhidra.

7. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la forma sólida presenta un incremento de masa de menos de aproximadamente 0,5% cuando se somete a un incremento en la humedad relativa desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 95% de humedad relativa.

20 8. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la forma sólida es estable después de exposición a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% humedad relativa durante aproximadamente 4 semanas.

9. La forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la relación molar de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona a hidrocloreto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.

25 10. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en el que la composición se formula para administración oral, parenteral, o intravenosa.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11, en el que la composición se formula como una forma de dosificación unitaria.
- 5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en el que la forma de dosificación unitaria es un comprimido o cápsula.
- 10 14. Una forma sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, daño en el SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α .
- 15 15. La forma sólida o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en el que el método comprende administrar un segundo agente activo.

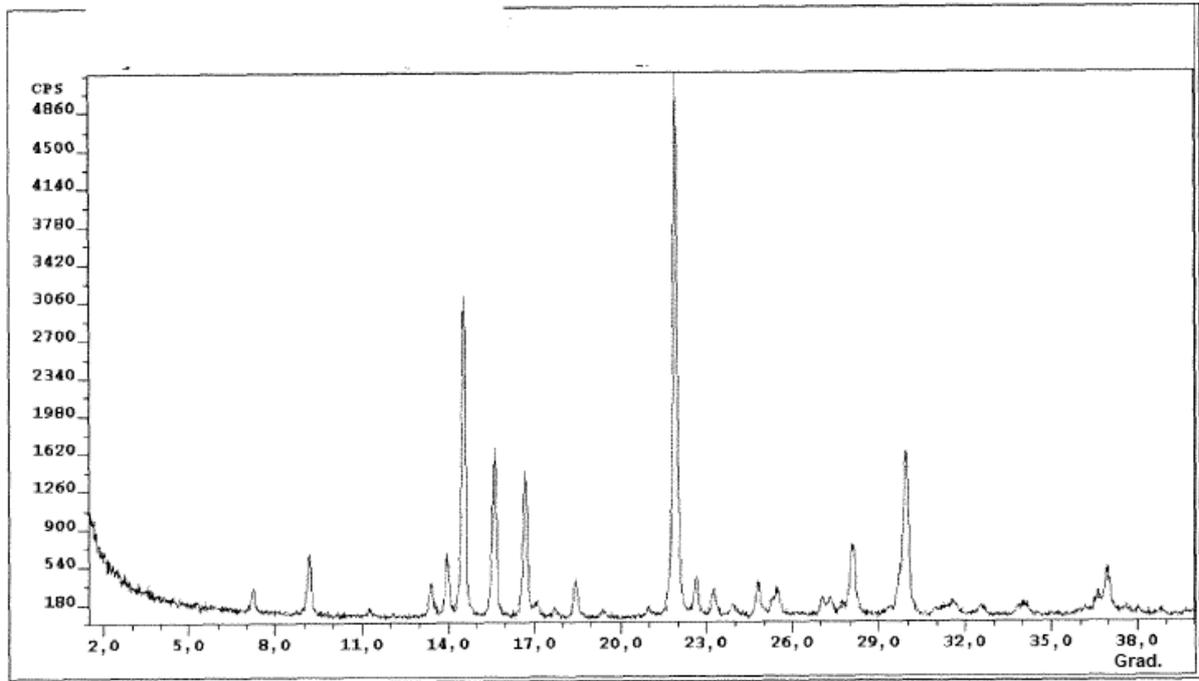


FIG. 1

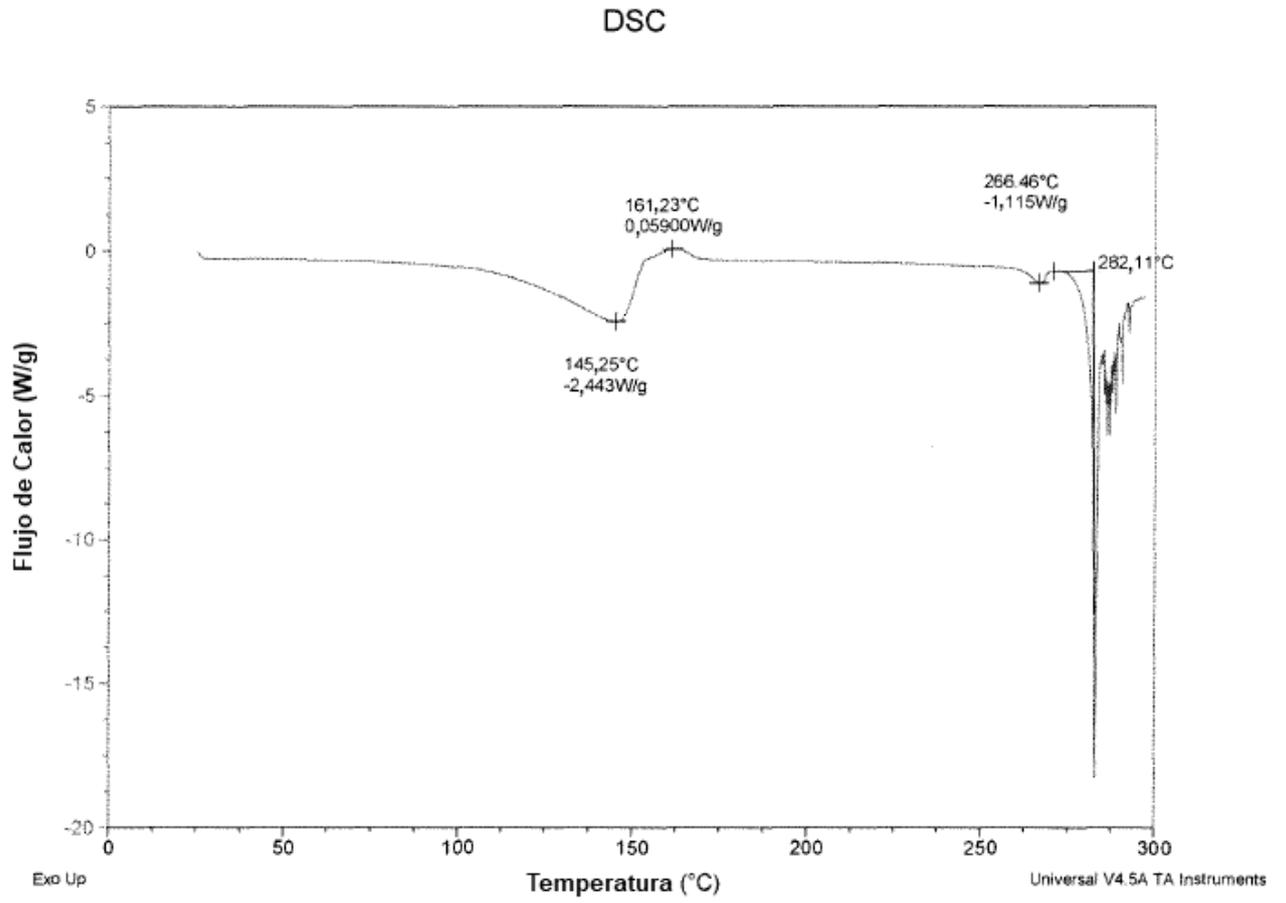


FIG. 2

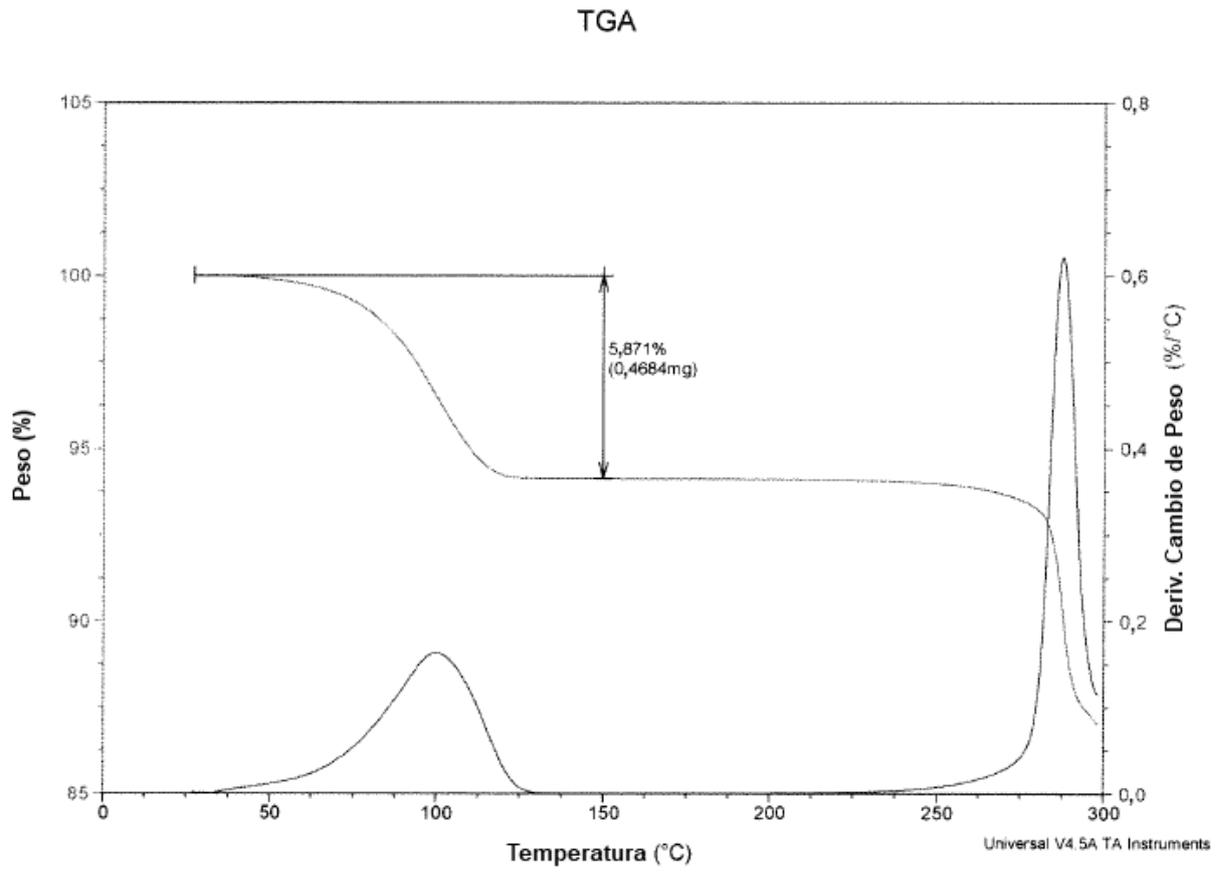


FIG. 3

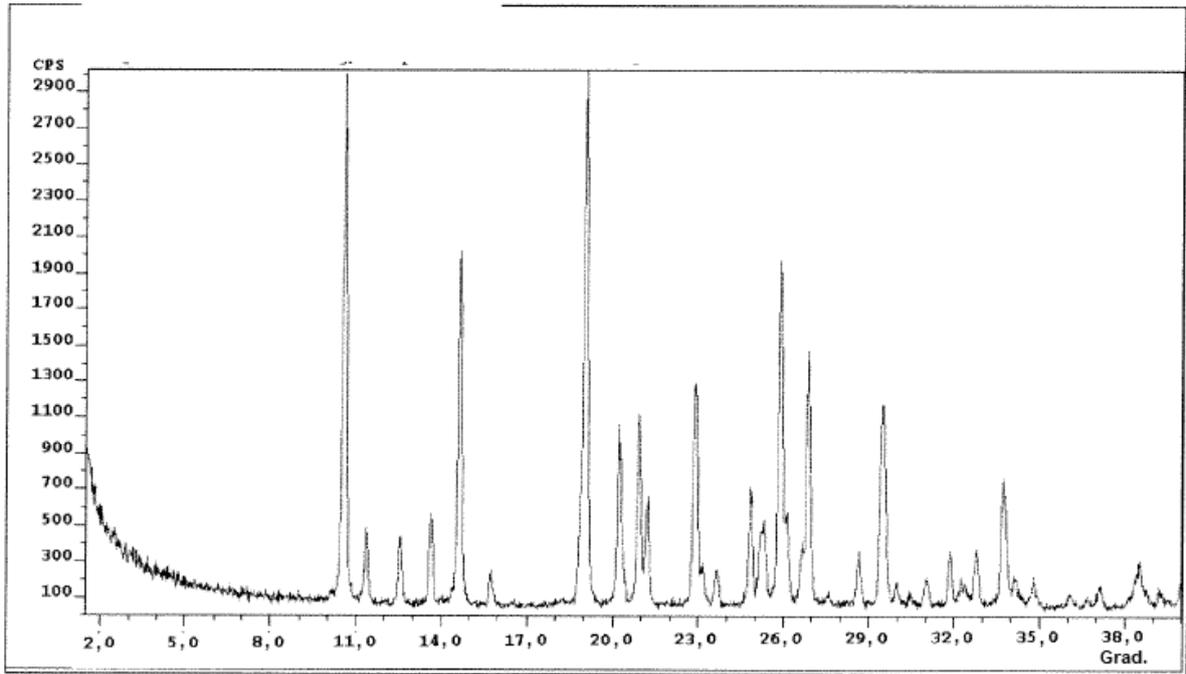


FIG. 4

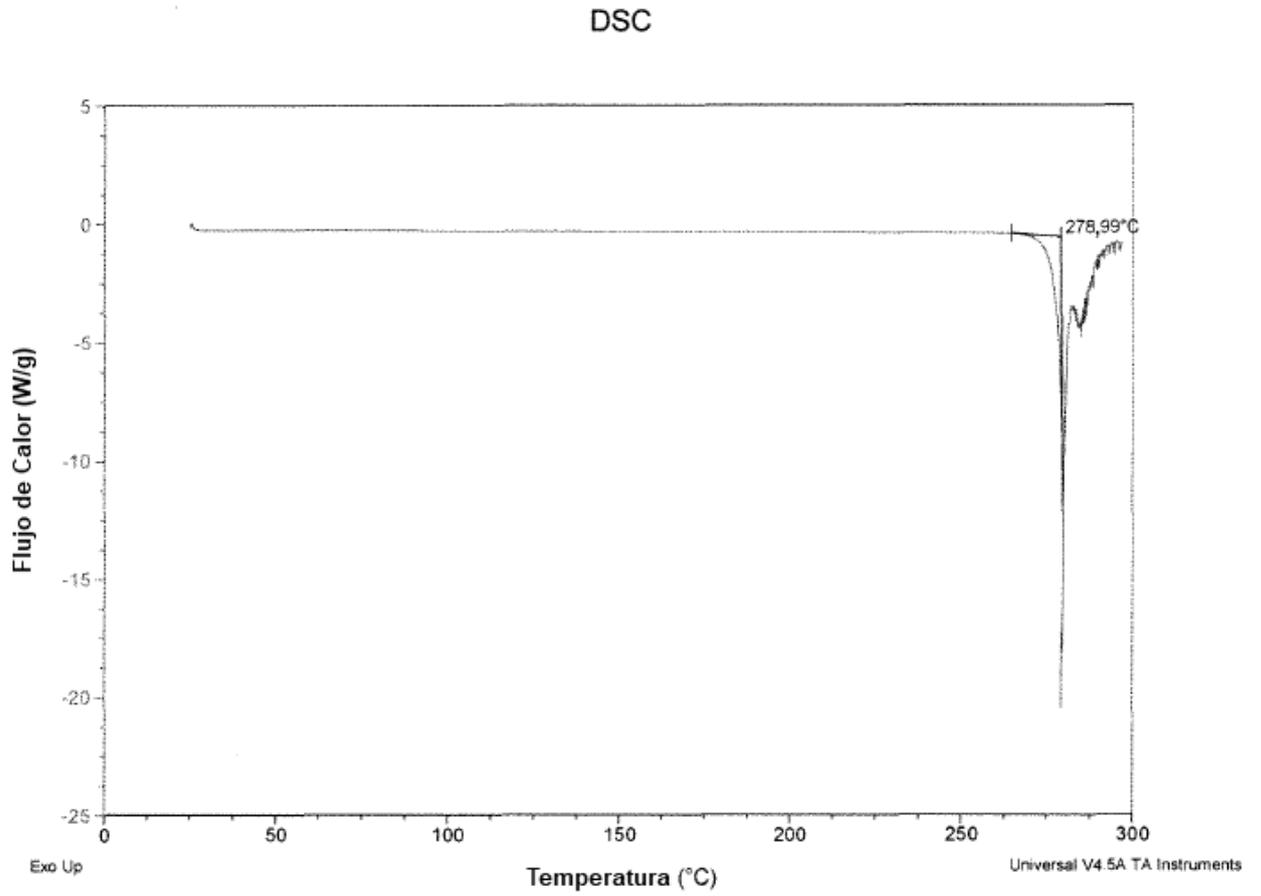


FIG. 5

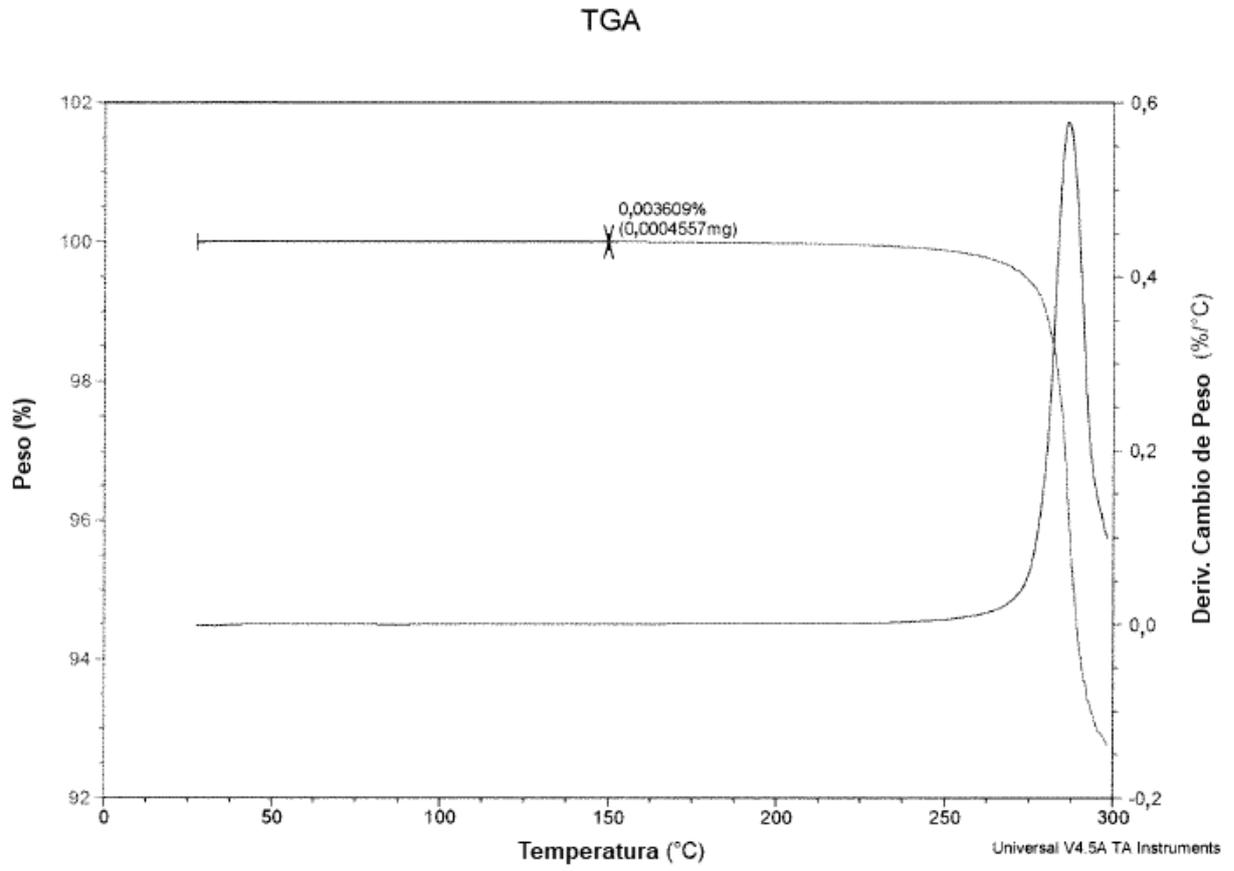


FIG. 6

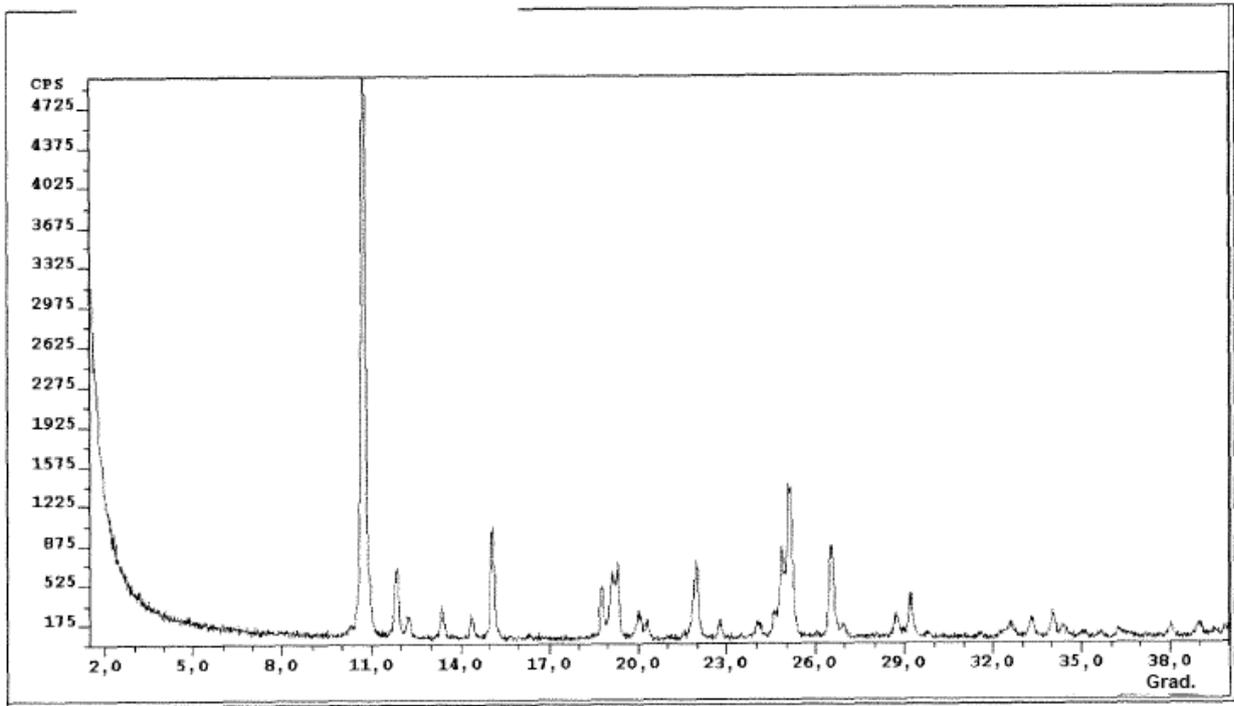


FIG. 7

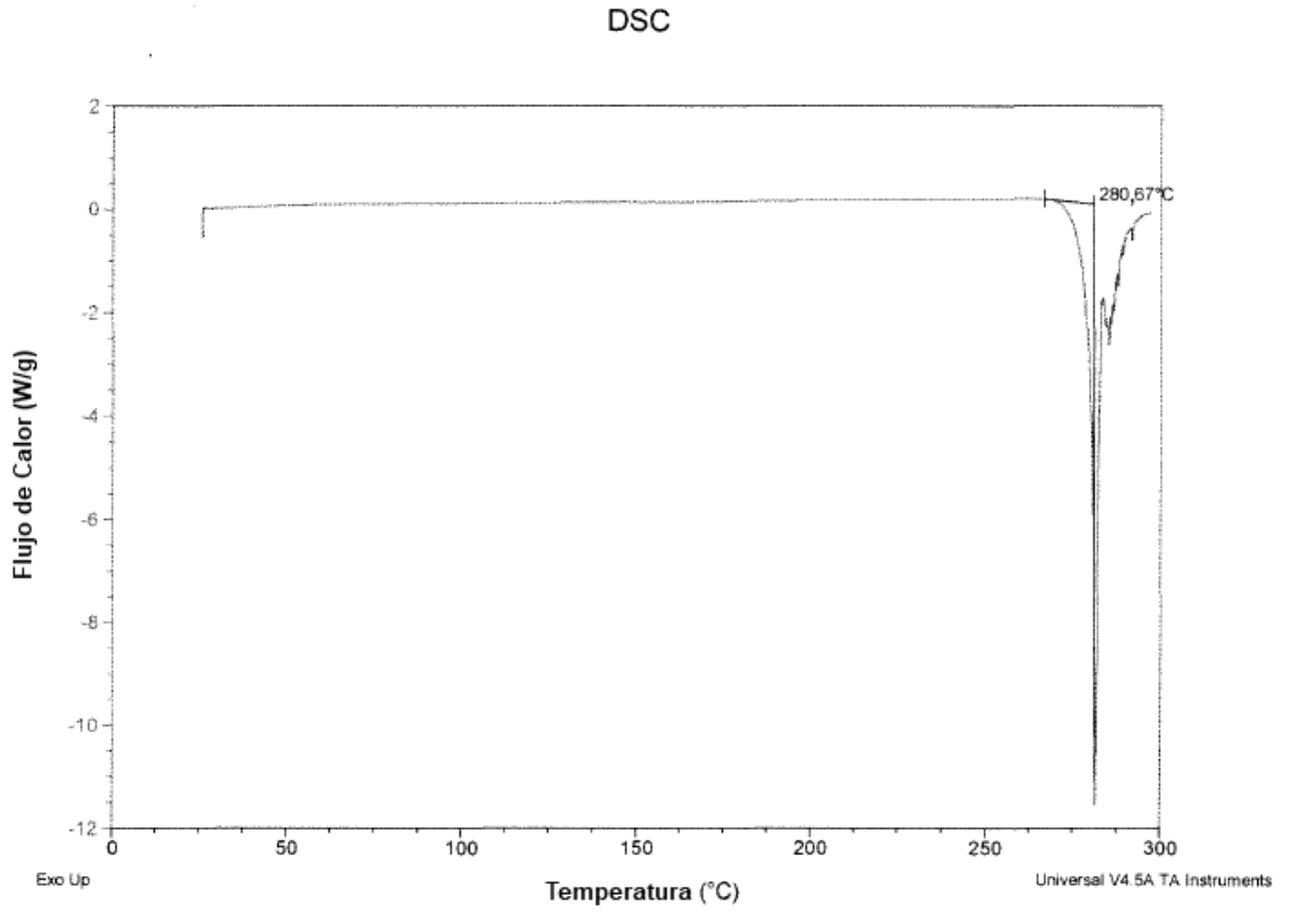


FIG. 8

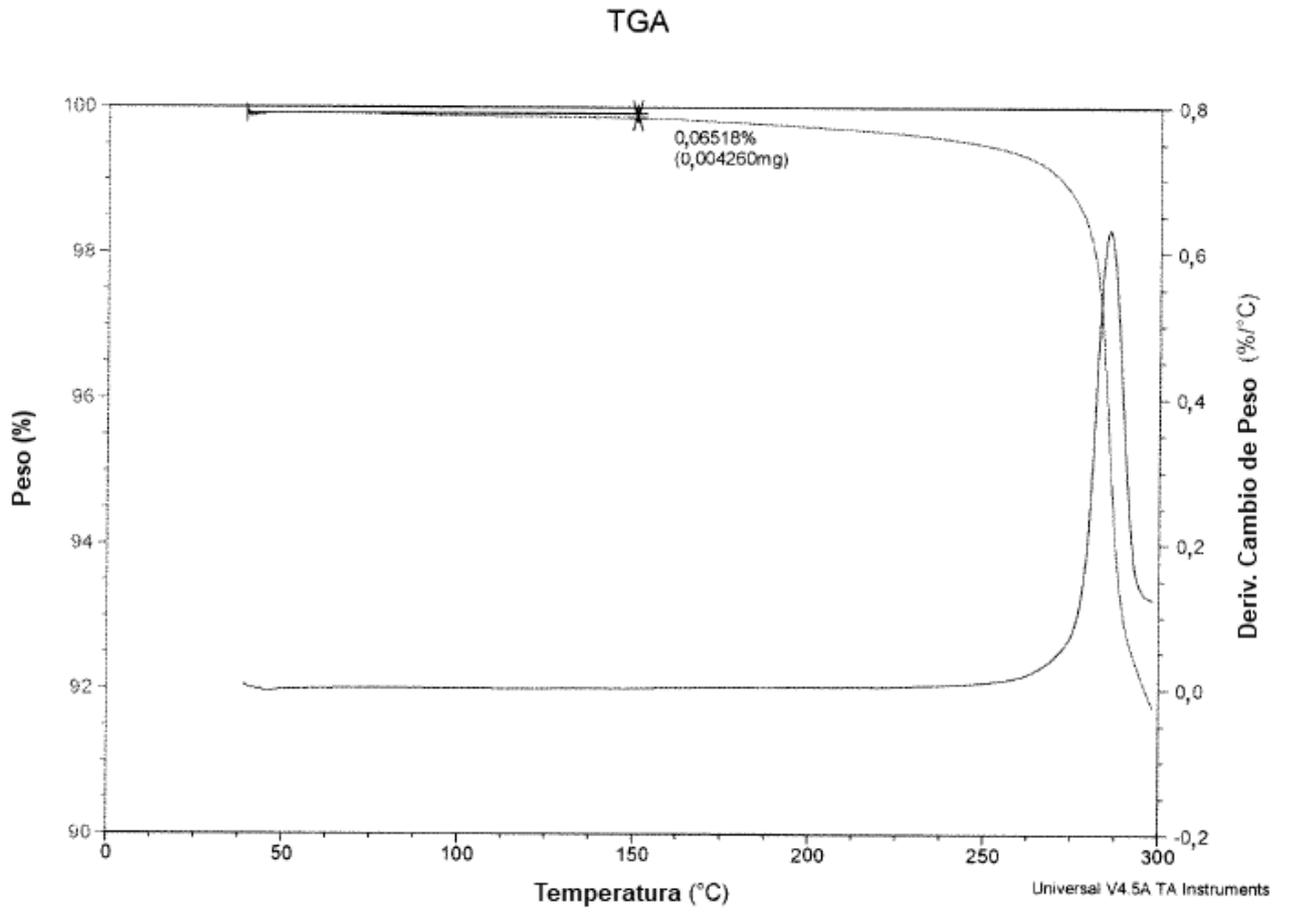


FIG. 9

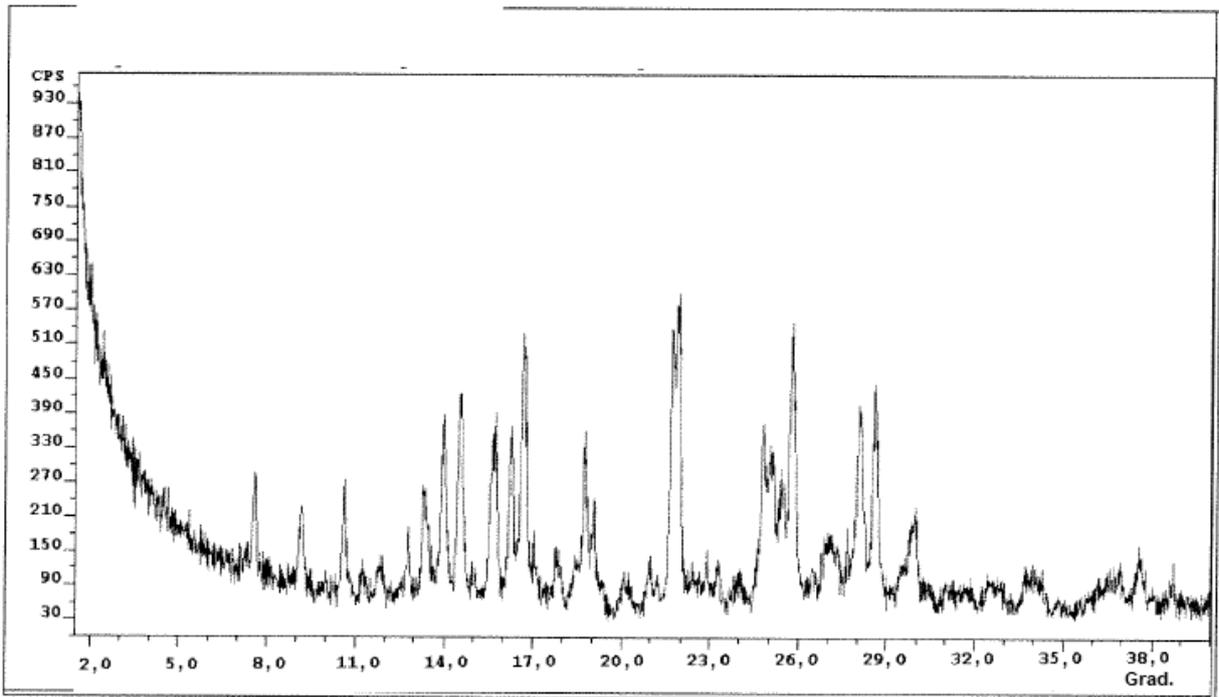


FIG. 10

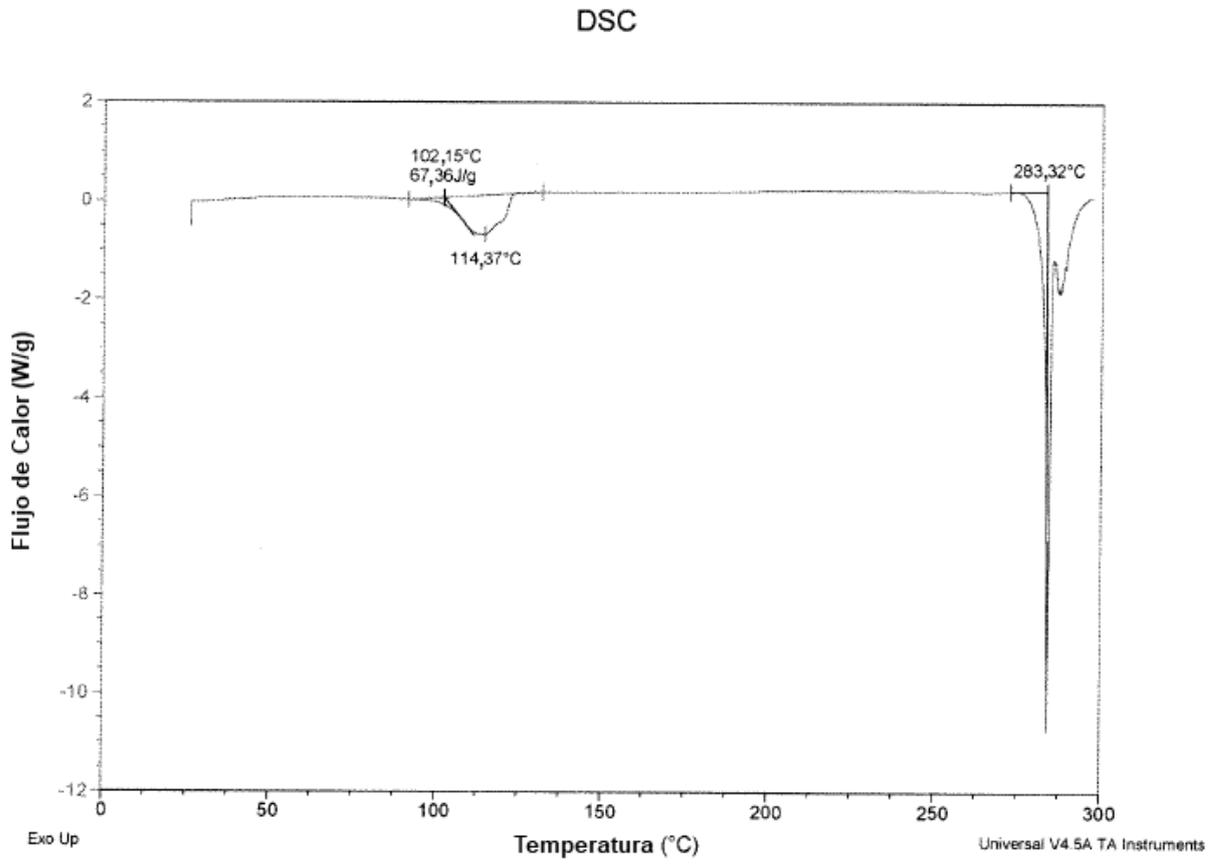


FIG. 11

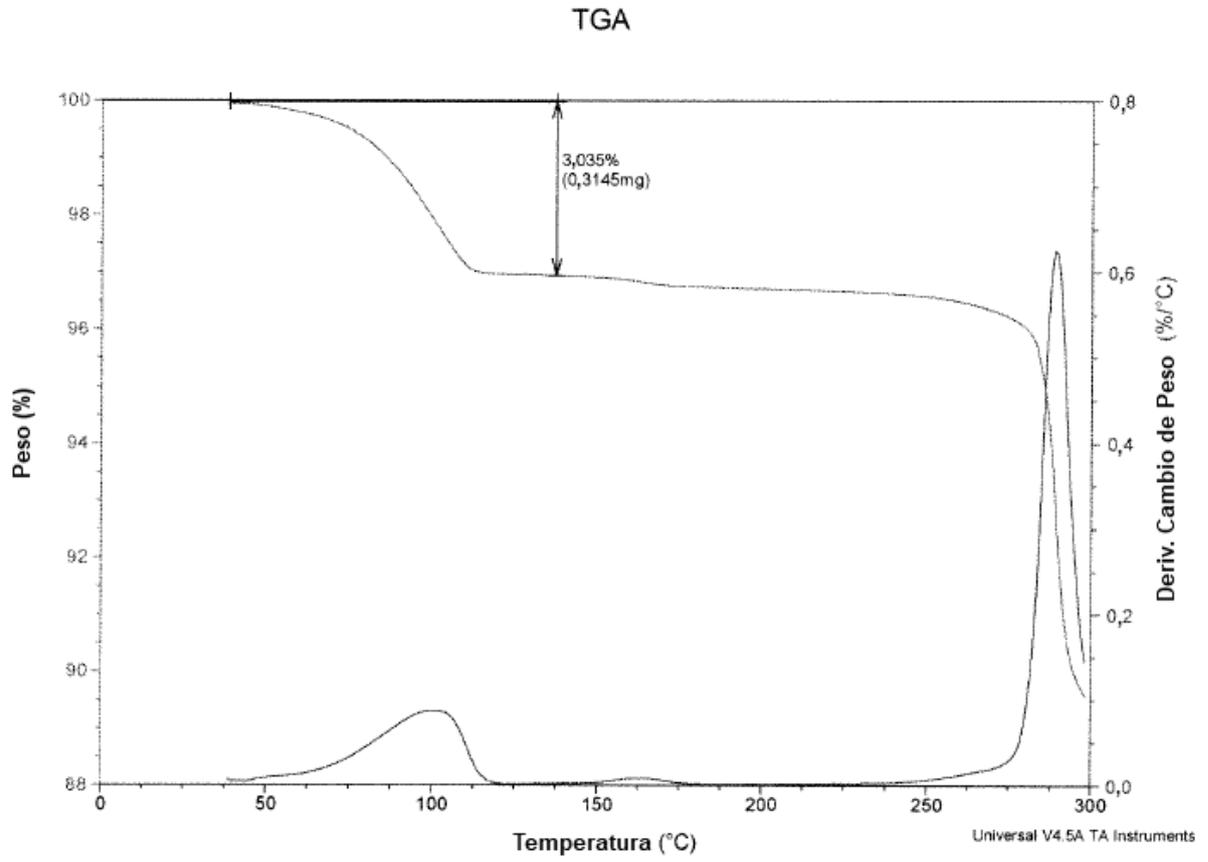


FIG. 12

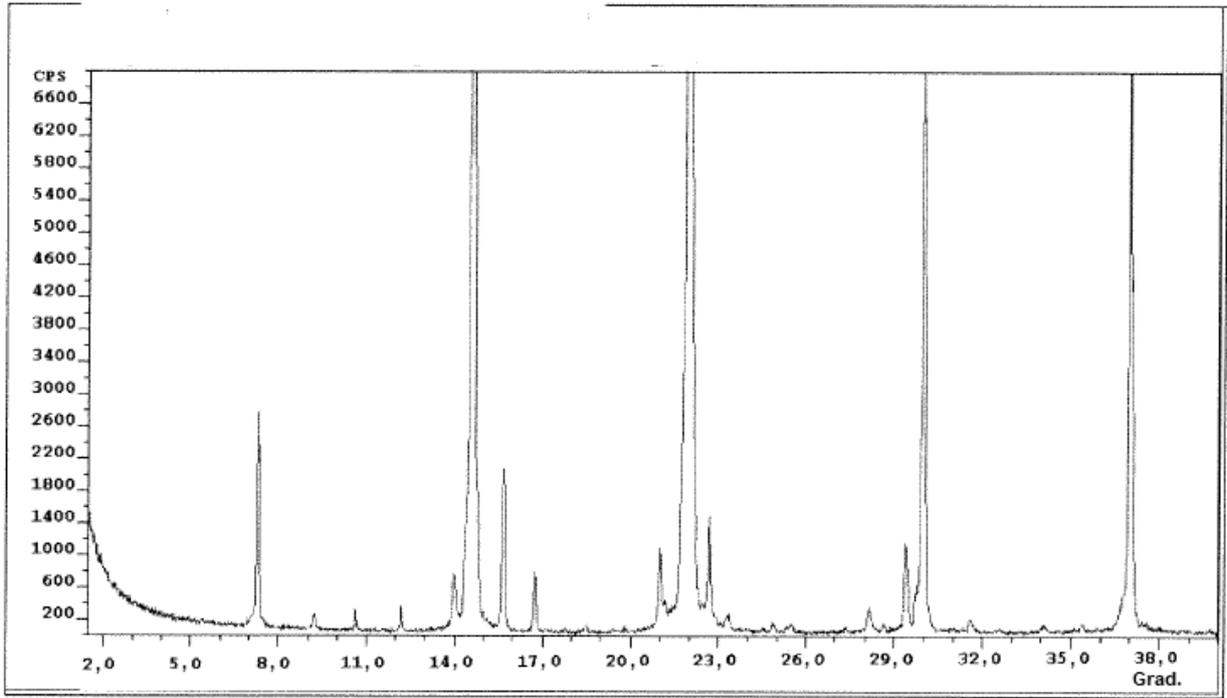


FIG. 13

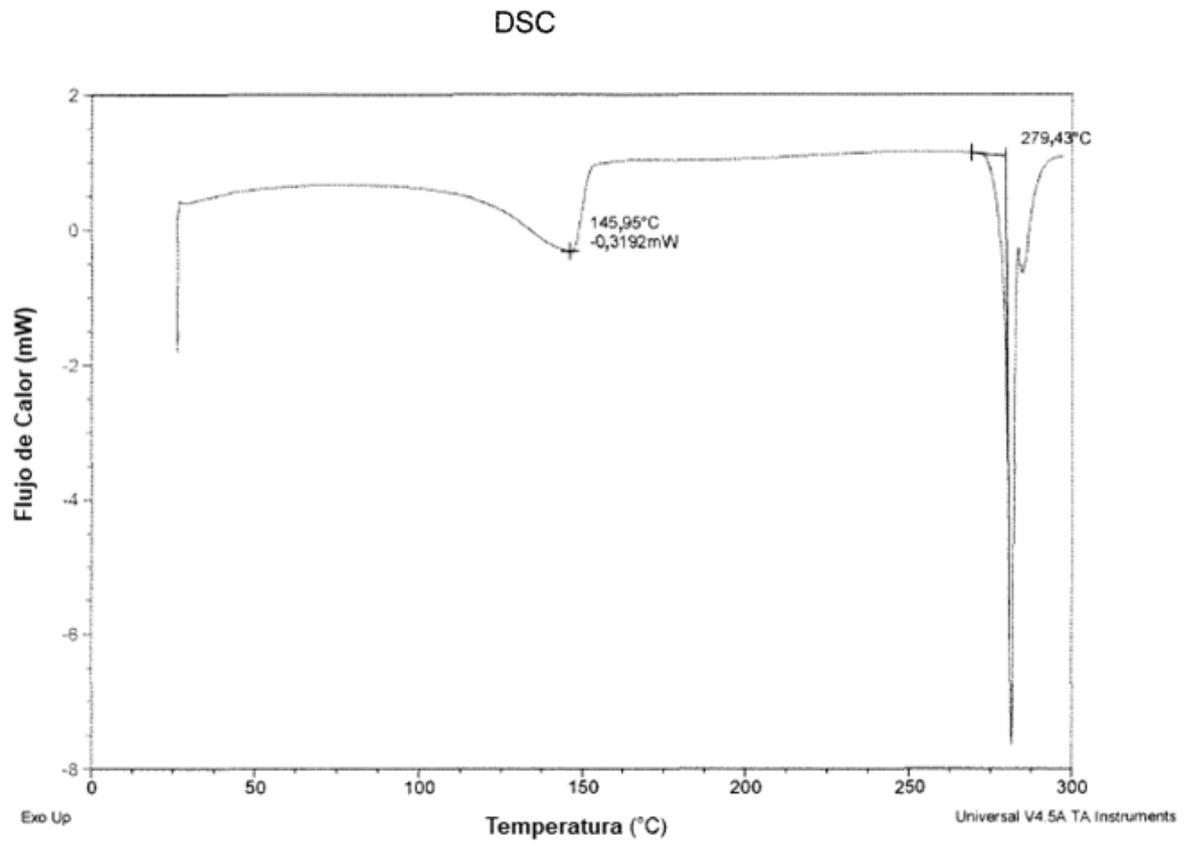


FIG. 14

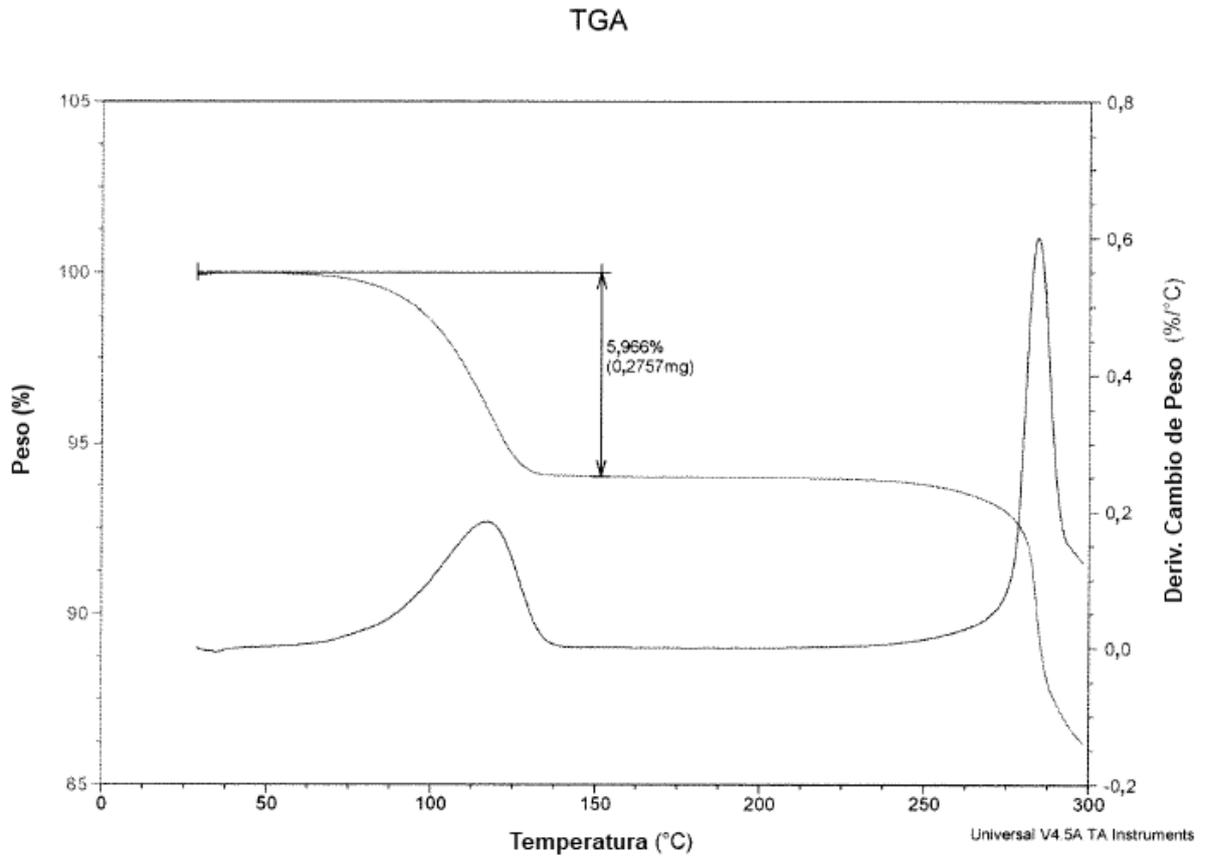


FIG. 15

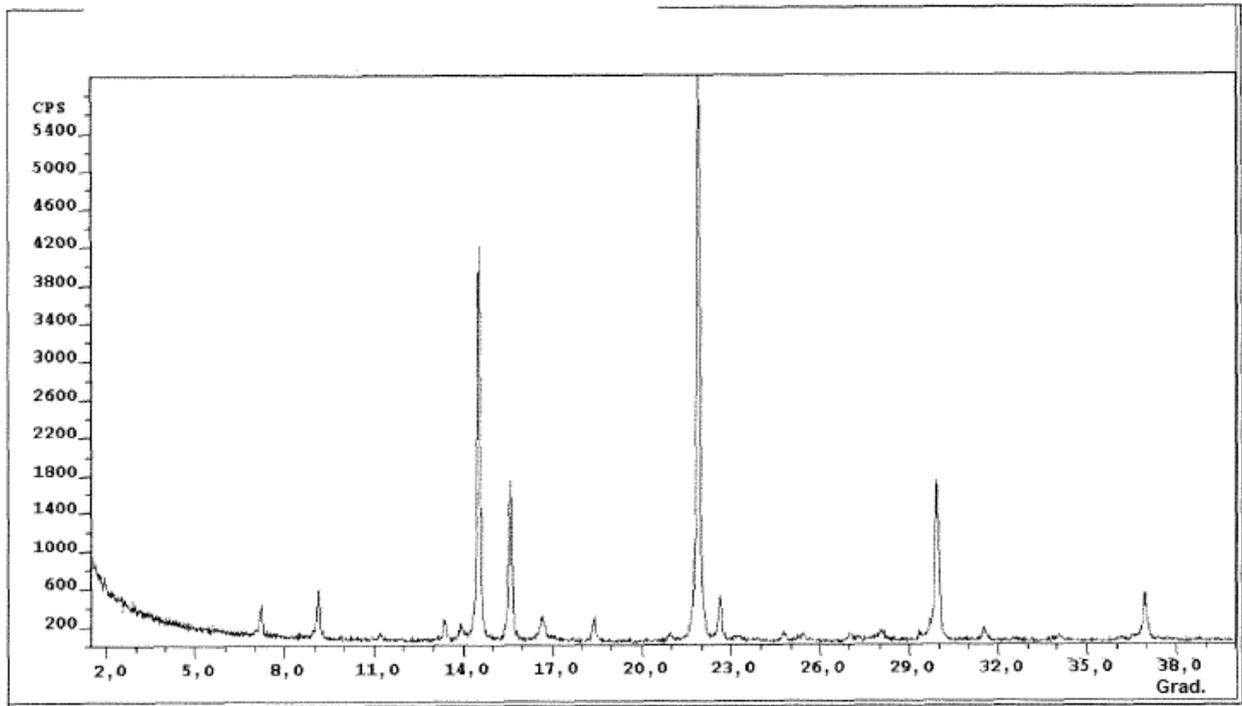


FIG. 16

DSC

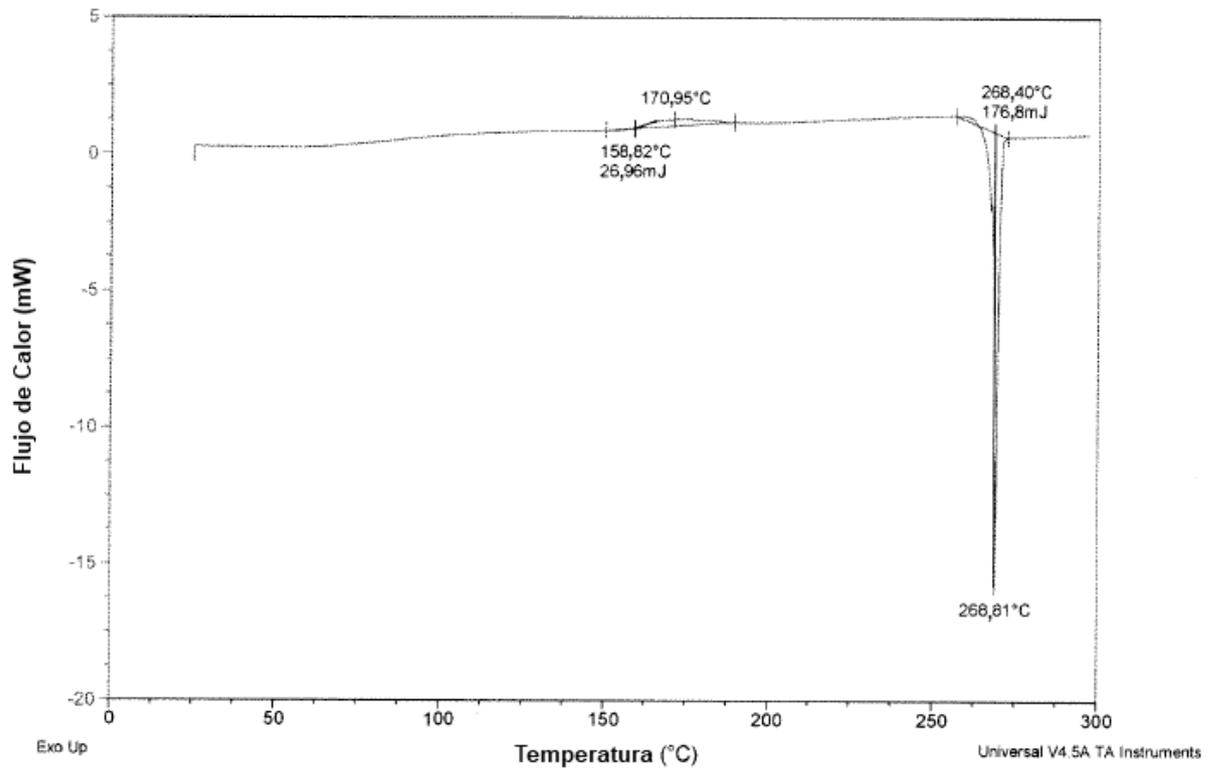


FIG. 17

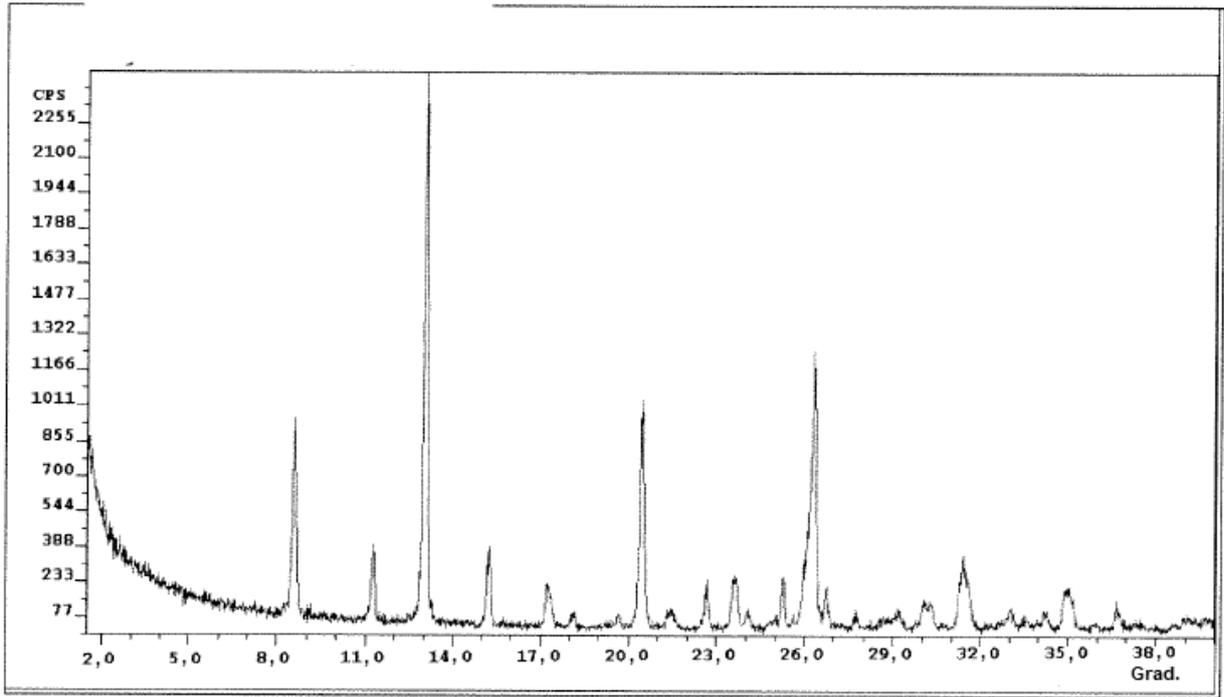


FIG. 18

DSC

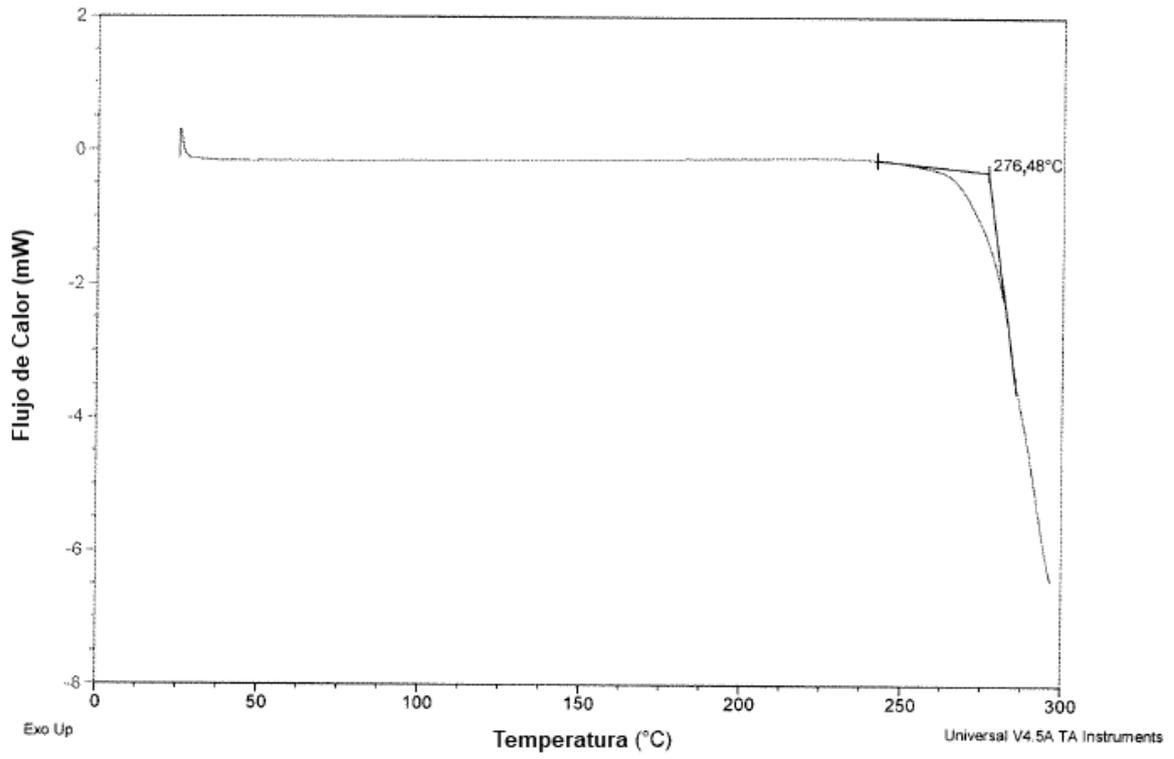


FIG. 19

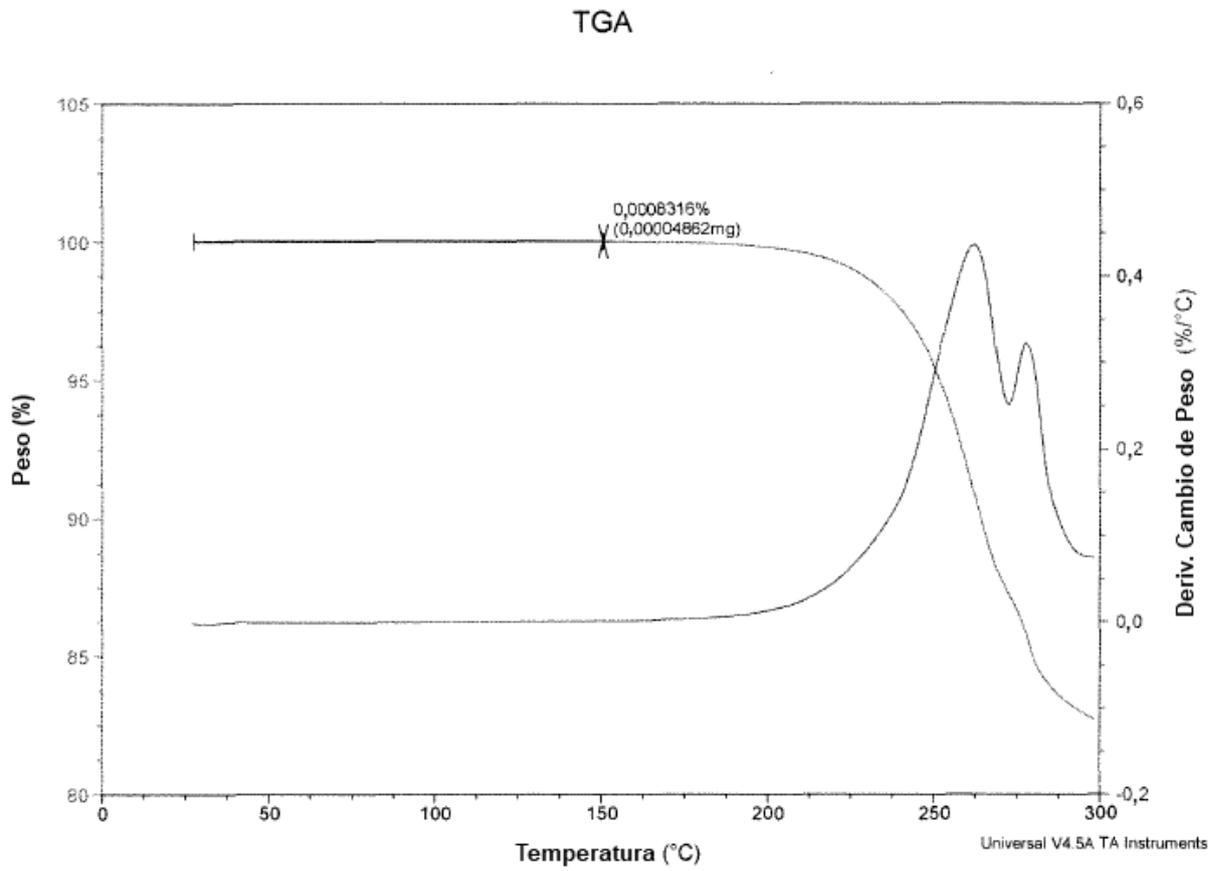


FIG. 20

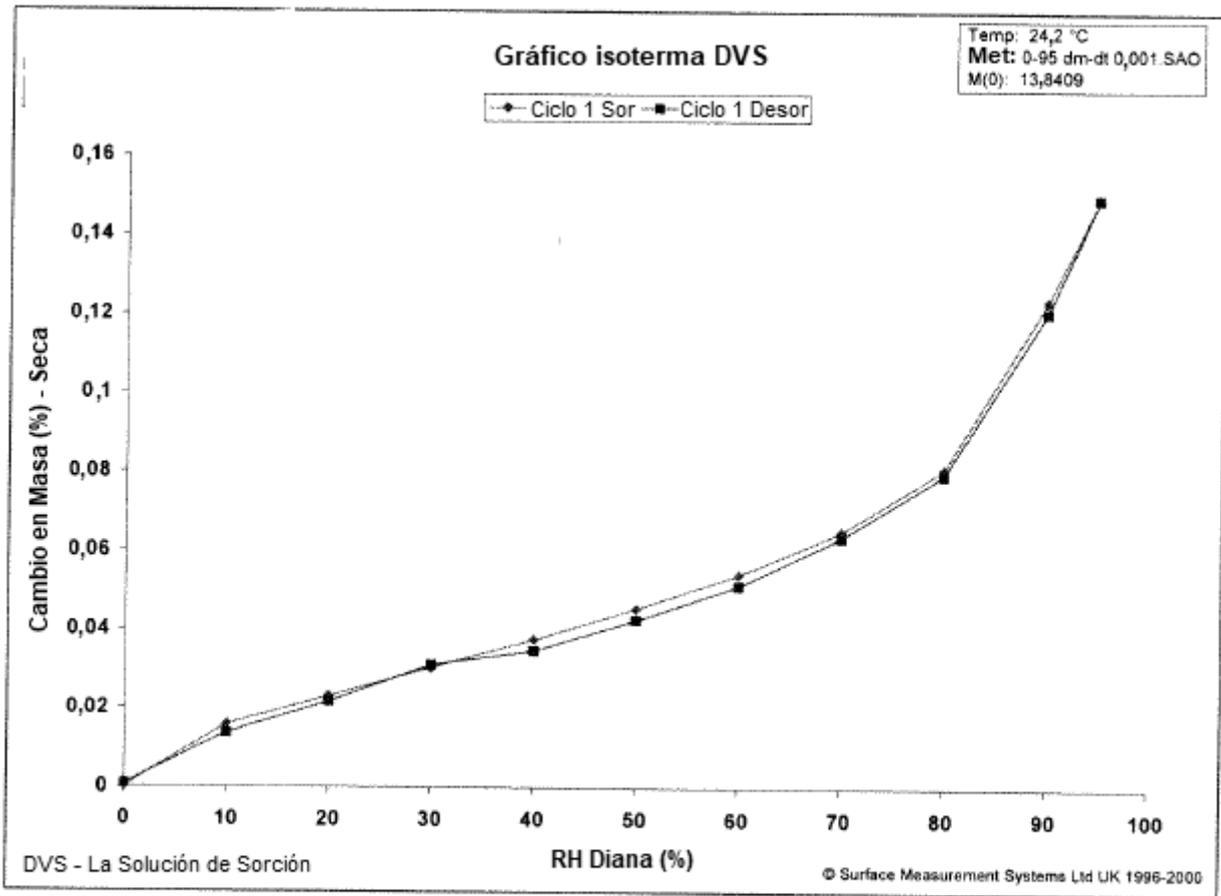


FIG. 21

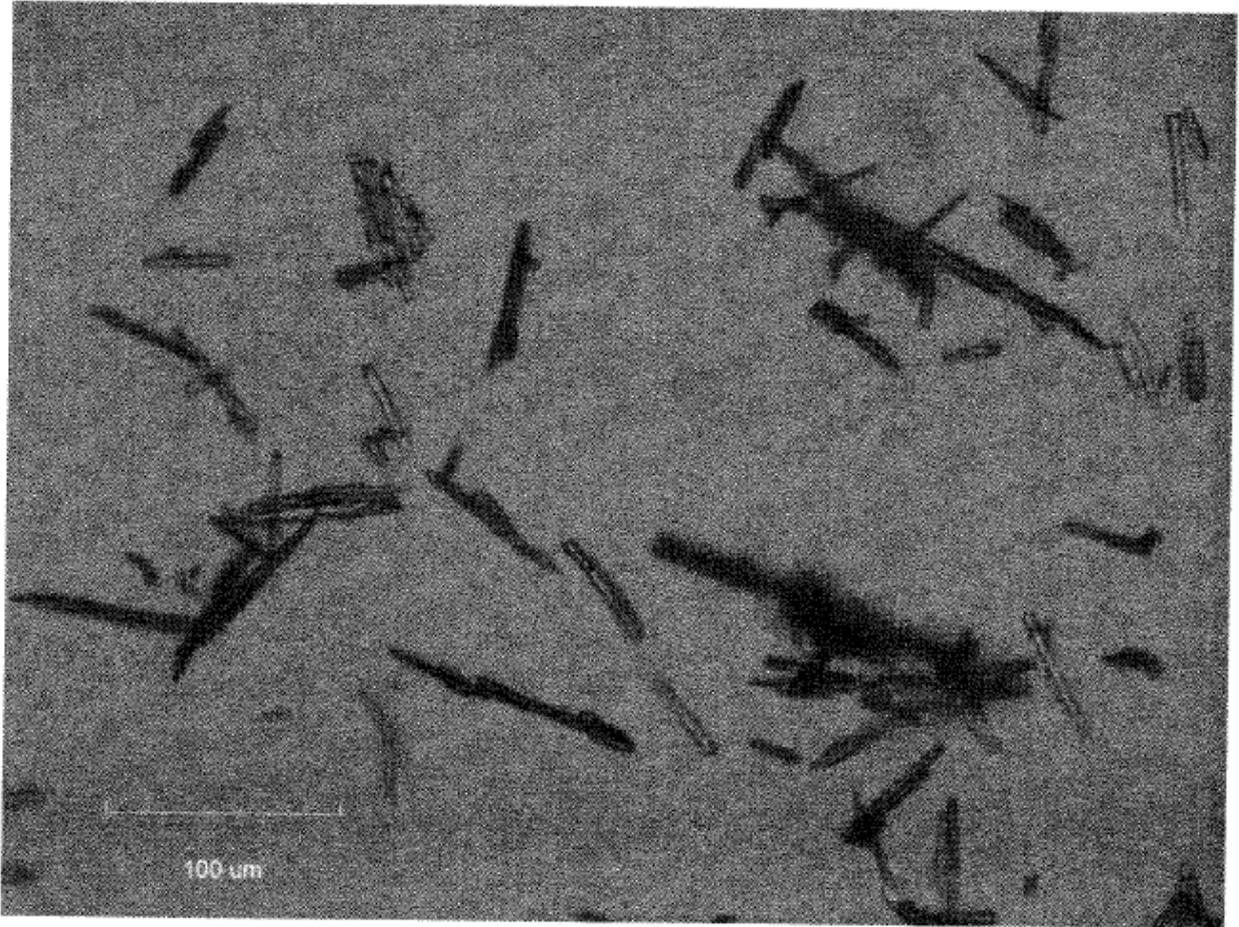
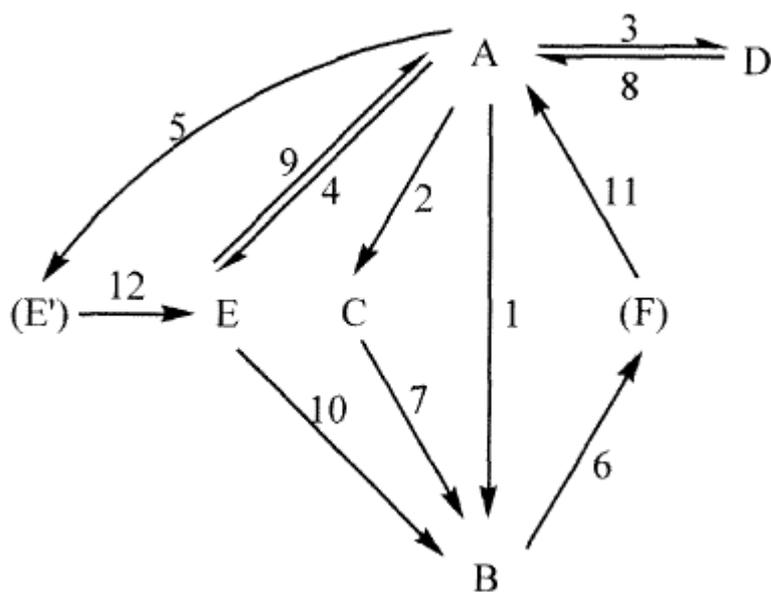


FIG. 22



1. Suspensión de sólidos en MeOH a RT, o en acetona, MeCN, o MeOH a 50°C
2. Suspensión de sólidos en EtOAC, EtOH, IPA, MEK, n-BuOH o THF a 50°C
3. Secado en horno de vacío a ~ 70°C
4. Suspensión de sólidos en MeCN o IPA a RT
5. Suspensión de sólidos en EtOH a RT
6. Suspensión de sólidos en agua a RT
7. Suspensión de sólidos en disolventes orgánicos a RT o temperatura elevada
8. Exposición a humedad a RT
9. Suspensión de sólidos en agua a RT
10. Suspensión de sólidos en disolventes orgánicos a temperatura elevada
11. Suspensión de sólidos en agua a RT
12. Exposición a humedad en DVS

FIG. 23