

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 212**

51 Int. Cl.:

A01N 37/40 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
C07C 241/02 (2006.01)
C07C 243/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012 PCT/US2012/054141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13036758**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12829775 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2751072**

54 Título: **Diacilhidrazina cristalina y uso de la misma**

30 Prioridad:

08.09.2011 US 201161532368 P

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

23.04.2019

73 Titular/es:

**INTREXON CORPORATION (100.0%)
1750 Kraft Drive, Suite 1400
Blacksburg VA 24060, US**

72 Inventor/es:

**HORMANN, ROBERT, E.;
SHULMAN, INNA;
RODEL, EVA;
HILFIKER, ROLF y
DEPAUL, SUSAN, M.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 710 212 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

Diacilhidrazina cristalina y uso de la misma

5 Antecedentes de la invención

10 N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (denominada en el presente documento "Compuesto 1") es un ligando de diacilhidrazina utilizado en sistemas de expresión génica inducibles basados en el receptor de la ecdisona para regular *in vitro* e *in vivo* la expresión génica, y tratar enfermedades tales como el cáncer.

15 El documento US 2009/0163592 A1 divulga el Compuesto 1, los métodos para preparar el Compuesto 1, las composiciones que comprende el Compuesto 1, y los métodos de utilizar el Compuesto 1 para modular *in vitro* o *in vivo* la expresión del gen terapéutico en una célula hospedadora. Por ejemplo, la expresión de IL-12 de murino, bajo el control de la tecnología del RheoSwitch Therapeutic System® (RTS®), se indujo mediante la administración del Compuesto 1 a ratones. El documento US 2009/0163592 A1 divulga también la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetilbenzoico (denominada en el presente documento "Compuesto 2").

20 Breve resumen de la invención

25 Existe una necesidad de formas polimórficas cristalinas estables del Compuesto 1 o el Compuesto 2, y métodos para prepararlas de forma reproducible, para su uso en la regulación de la expresión del gen en sistemas de expresión génica inducibles basados en el receptor de la ecdisona. La presente divulgación describe formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, incluyendo formas anhidras, hidratadas, y solvatadas. La presente divulgación describe también formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2. La presente divulgación proporciona la Forma III cristalina de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo con picos a 8,14, 8,52, 9,62, 11,02, 11,90, 12,16, 14,02, 14,62, 17,00, 17,88, 18,56, 19,02, 19,24, 20,51, 20,93, 22,19, 22,73, 23,22, 24,31, 24,53, 25,91, 26,22, 27,36, 27,73, 28,70, 30,84, 31,52, 32,30, 33,19, y 34,39 grados 2 θ .

30 La presente divulgación describe también métodos de preparar formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2. La presente divulgación proporciona un método para producir la Forma III cristalina pura de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetilbenzoico como se describe en el presente documento, comprendiendo el método: (a) equilibrar una suspensión de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico cristalina o amorfa durante al menos 0,5 horas en uno o más disolventes no formadores de solvatos a aproximadamente 26 °C o menos; y (b) aislar dicha Forma III cristalina pura de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.

40 La presente divulgación describe composiciones que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes. La presente divulgación proporciona la composición A que comprende la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico como se describe en el presente documento y uno o más excipientes. Los excipientes pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en Miglyol 812, fosfolipon 90G, o succinato de tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de los mismos.

45 La presente divulgación describe métodos para preparar composiciones que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes.

50 La presente divulgación describe métodos *in vitro* de regular la expresión génica en una célula hospedadora, que comprenden poner en contacto la célula con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición que comprende una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes. La presente revelación proporciona un método para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula hospedadora aislada, comprendiendo el método poner en contacto dicha célula hospedadora con la composición que comprende la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, como se describe en el presente documento y uno o más excipientes, en el que la célula hospedadora comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.

60 La presente divulgación describe métodos *in vivo* de regular la expresión génica en un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, que comprende administrar al sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación proporciona la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-

3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia en un sujeto.

la presente divulgación describe métodos para controlar insectos, que comprenden poner en contacto insectos en su hábitat con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de los mismos. La presente divulgación proporciona un método para controlar insectos, comprendiendo el método poner en contacto dichos insectos o su hábitat con una cantidad eficaz como insecticida de la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico como se describe en el presente documento, o una composición de la misma.

La presente divulgación describe kits que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas. La presente divulgación proporciona un kit que comprende la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico como se describe en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un difractograma PXRD de la Forma I-A del Compuesto 1.
 La Fig. 2 es un espectro FT-Raman de la Forma I-A del Compuesto 1.
 La Fig. 3 es un termograma DCS de la Forma I-A del Compuesto 1.
 La Fig. 4 es un difractograma PXRD de la Forma I-B del Compuesto 1.
 La Fig. 5 es un difractograma PXRD de la Forma I-C del Compuesto 1.
 La Fig. 6 es un difractograma PXRD de la Forma I-D del Compuesto 1.
 La Fig. 7 es un difractograma PXRD de la Forma I-E del Compuesto 1.
 La Fig. 8 es un espectro FT-Raman de la Forma I-F del Compuesto 1.
 La Fig. 9 es un espectro FT-Raman de la Forma I-G del Compuesto 1.
 La Fig. 10 es un difractograma PXRD de la Forma I-H del Compuesto 1.
 La Fig. 11 es un difractograma PXRD de la Forma II pura del Compuesto 1.
 La Fig. 12 es un espectro FT-Raman de la Forma II pura del Compuesto 1.
 La Fig. 13 es un termograma DCS de la Forma II del Compuesto 1.
 La Fig. 14 es un difractograma PXRD de la Forma III pura del Compuesto 1.
 La Fig. 15 es un espectro FT-Raman de la Forma III pura del Compuesto 1.
 La Fig. 16 es un termograma DCS de la Forma III pura del Compuesto 1.
 La Fig. 17 es un difractograma PXRD de la Forma IV pura del Compuesto 1.
 La Fig. 18 es un espectro FT-Raman de la Forma IV pura del Compuesto 1.
 La Fig. 19 es un termograma DCS de la Forma IV pura del Compuesto 1.
 La Fig. 20 es un termograma DCS de la Forma IV pura (seca) del Compuesto 1.
 La Fig. 21 es un difractograma PXRD de la Forma V pura del Compuesto 1.
 La Fig. 22 es un espectro FT-Raman de la Forma V pura del Compuesto 1.
 La Fig. 23 es un difractograma PXRD de la Forma VI pura del Compuesto 1.
 La Fig. 24 es un espectro FT-Raman de la Forma VI pura del Compuesto 1.
 La Fig. 25 es un difractograma PXRD de la Forma VII pura del Compuesto 1.
 La Fig. 26 es un espectro FT-Raman de la Forma VII pura del Compuesto 1.
 La Fig. 27 es un difractograma PXRD de la Forma VIII pura del Compuesto 1.
 La Fig. 28 es un espectro FT-Raman de la Forma VIII pura del Compuesto 1.
 La Fig. 29 es un difractograma PXRD de la Forma IX pura del Compuesto 1.
 La Fig. 30 es un espectro FT-Raman de la Forma IX pura del Compuesto 1.
 La Fig. 31 es un difractograma PXRD de la Forma X del Compuesto 1.
 La Fig. 32 es un espectro FT-Raman de la Forma X del Compuesto 1.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación describe formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1, o mezclas de las mismas, o formas polimórficas cristalinas del Compuesto 2, o mezclas de las mismas.

La presente divulgación describe el Compuesto 1 que comprende la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o una mezcla de las mismas.

La presente divulgación describe el Compuesto 1 que consiste esencialmente de la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o el Compuesto 2 que consiste esencialmente de la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX.

La presente divulgación describe el Compuesto 1 que consiste de la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o el Compuesto 2 que consiste de la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX.

La presente divulgación describe el Compuesto 1 que comprende la Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, o Forma IX, o una mezcla de las mismas.

5 La presente divulgación describe el Compuesto 1 que comprende la Forma II, Forma III, o Forma IV, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la Forma II, Forma III, o Forma IV, o una mezcla de las mismas.

La presente divulgación describe el Compuesto 1 que comprende la Forma III, o la Forma IV, o una mezcla de las mismas, o el Compuesto 2 que comprende la Forma III, o la Forma IV, o una mezcla de las mismas.

10 La presente divulgación proporciona la Forma II del Compuesto 1 o la Forma II del Compuesto 2. La Forma II puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 8,34, 10,06, 14,01, 16,77, 17,70, 18,40, 20,23, 22,36, 22,97, y 25,00 grados 2θ . La Forma II del Compuesto 1 puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD en polvo con picos a 8,34, 10,06, 14,01, 14,51, 15,55, 16,77, 17,70, 18,40, 18,88, 20,23, 22,36, 22,97, 23,91, 24,15, 25,00, 25,92, 26,96, 28,09, 28,33, 29,84, 30,52, 31,05, 31,45, 31,97, 32,61, 33,17, 34,02, 34,45, y 35,07 grados 2θ . La Forma II puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Figura 11. La Forma II puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 3007, 2920, 2869, 1696, 1629, 1605, 1449, 1381, 1351, 1275, 1194, 1086, 1064, 1000, 931, 780, 544, 517, 225, 164 cm^{-1} . La Forma II puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 12. la presente divulgación describe la Forma II sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma II pura. La presente divulgación describe la Forma II pura del Compuesto 1.

25 La presente divulgación proporciona la Forma III del Compuesto 1. La Forma III se caracteriza por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 8,14, 8,52, 17,00, 18,56, y 22,19 grados 2θ . La Forma III puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 8,14, 8,52, 9,62, 11,02, 11,90, 12,16, 14,02, 14,62, 17,00, 17,88, 18,56, 19,02, 19,24, 20,51, 20,93, 22,19, 22,73, 23,22, 24,31, 24,53, 25,91, 26,22, 27,36, 27,73, 28,70, 30,84, 31,52, 32,30, 33,19, y 34,39 grados 2θ . La Forma III puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 14. La Forma III puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 2922, 2873, 2837, 1699, 1628, 1602, 1449, 1379, 1274, 1090, 1065, 998, 778, 637, 549, 515, 320, 225, 165, y 127 cm^{-1} . La Forma III puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 15. La presente divulgación proporciona la Forma III sustancialmente pura. La presente divulgación proporciona la Forma III pura. La presente divulgación proporciona la Forma III del compuesto 1.

35 La presente divulgación describe la Forma IV del Compuesto 1 o la Forma IV del Compuesto 2. La Forma IV puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 6,83, 10,31, 11,30, 12,18, 12,98, 13,69, 15,11, 16,23, 17,60, 17,99, 20,70, 21,15, 21,68, 22,71, 23,79, y 24,86 grados 2θ . La Forma IV puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 6,83, 8,38, 8,91, 10,11, 10,31, 11,30, 11,89, 12,18, 12,98, 13,69, 14,14, 15,11, 15,81, 16,23, 17,60, 17,99, 18,60, 19,15, 19,66, 20,28, 20,70, 21,15, 21,68, 22,44, 22,71, 23,50, 23,79, 24,06, 24,86, 25,55, 26,53, 26,94, 27,21, 27,60, 28,67, 29,79, 30,50, 30,75, 31,55, 31,89, 32,78, 33,25, 33,48, 33,81, y 34,68 grados 2θ . La Forma IV puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 17. La Forma IV puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 3005, 2919, 2873, 2836, 1691, 1625, 1600, 1448, 1380, 1353, 1278, 1195, 1064, 998, 878, 789, 633, 545, 237, y 168 cm^{-1} . La Forma IV puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 18. La presente divulgación describe la Forma IV sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma IV pura. La presente divulgación describe la Forma IV pura del Compuesto 1.

50 La presente divulgación describe la Forma V del Compuesto 1 o la Forma V del Compuesto 2. La Forma V puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a, 9,38, 12,22, 13,18, 14,98, 17,32, 18,40, 22,41, 23,40, 23,55, 24,63, 24,79, 25,61, 28,02, y 31,77 grados 2θ . La Forma V puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 6,11, 9,38, 11,13, 12,22, 13,18, 14,14, 14,98, 15,52, 15,78, 17,32, 18,40, 18,75, 19,48, 19,74, 20,63, 21,33, 21,88, 22,41, 23,40, 23,55, 23,76, 24,27, 24,63, 24,79, 25,61, 26,66, 27,10, 27,81, 28,02, 28,58, 29,91, 30,35, 30,95, 31,32, 31,77, 32,77, 33,81, y 34,98 grados 2θ . La Forma V puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 21. La Forma V puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 3010, 2963, 2938, 2872, 2836, 1690, 1624, 1597, 1452, 1359, 1317, 1275, 1193, 1062, 999, 877, 788, 546, 516, y 168 cm^{-1} . La Forma V puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 22. La presente divulgación describe la Forma V sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma V pura. La presente divulgación describe la Forma V pura del Compuesto 1.

60 La presente divulgación describe la Forma VI del Compuesto 1 o la Forma VI del Compuesto 2. La Forma VI puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 9,38, 12,23, 13,25, 17,48, 18,41, y 22,41 grados 2θ . La Forma VI puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 6,09, 6,82, 8,57, 9,38, 11,26, 12,23, 13,25, 14,27, 15,05, 15,54, 15,95, 17,48, 18,41, 18,79, 19,54, 19,76, 20,79, 21,48, 22,02, 22,41, 23,42, 24,07, 24,34, 24,64, 24,83, 25,34, 25,67, 26,74, 26,87, 27,24, 27,99, 28,56, 28,93, 29,47, 30,04, 30,98, 31,75, 32,34, 32,96, y 33,84 grados 2θ . La Forma VI puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 23. La Forma VI puede estar caracterizada por tener un espectro FT-

Raman con picos a 3010, 2963, 2938, 2917, 2873, 2836, 1692, 1626, 1598, 1453, 1381, 1357, 1317, 1275, 1194, 999, 878, 788, 545, y 167 cm^{-1} . La Forma VI puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 24. la presente divulgación describe la Forma VI sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma VI pura. La presente divulgación describe la Forma VI pura del Compuesto 1.

La presente divulgación describe la Forma VII del Compuesto 1 o la Forma VII del Compuesto 2. La Forma VII puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 8,18, 9,71, 13,30, 16,22, 17,73, 20,98, 21,20, 22,76, 24,68, 26,72, y 29,39 grados 2θ . La Forma VII puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 6,64, 8,18, 9,71, 10,44, 10,80, 11,69, 13,30, 13,64, 15,35, 16,22, 16,44, 17,23, 17,73, 18,16, 19,46, 19,72, 19,97, 20,70, 20,98, 21,20, 21,52, 21,98, 22,57, 22,76, 23,09, 23,75, 24,37, 24,68, 25,31, 25,97, 26,25, 26,49, 26,72, 28,13, 29,39, 29,88, 30,92, 31,17, 31,70, 31,96, 33,57, y 34,83 grados 2θ . La Forma VII puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 25. La Forma VII puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 2916, 1692, 1651, 1603, 1452, 998, 781.673, 543, y 228 cm^{-1} . La Forma VII puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 26. La presente divulgación describe la Forma VII sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma VII pura. La presente divulgación describe la Forma VII pura del Compuesto 1.

La presente divulgación describe la Forma VIII del Compuesto 1 o la Forma VIII del Compuesto 2. La Forma VIII puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 10,05, 10,77, 14,06, 16,76, 18,11, 18,32, 18,43, 20,89, 21,71, 21,87, 24,07, 24,90, y 28,71 grados 2θ . La Forma VIII puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD con picos a 7,48, 8,31, 10,05, 10,77, 12,27, 13,65, 14,06, 15,60, 16,03, 16,76, 16,96, 17,16, 18,11, 18,32, 18,43, 18,65, 19,89, 20,28, 20,89, 21,71, 21,87, 24,07, 24,90, 25,28, 25,54, 25,86, 26,22, 26,66, 27,74, 28,44, 28,71, 29,08, 30,26, 31,16, 32,59, 32,85, 34,01, 34,68, y 35,09 grados 2θ . La Forma VIII puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 27. La Forma VIII puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 3056, 2921, 2874, 1690, 1634, 1601, 1447, 1278, 1206, 1157, 1091, 1069, 1002, 877, 793, 621, 542, 515, 370, y 105 cm^{-1} . La Forma VIII puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 28. La presente divulgación describe la Forma VIII sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma VIII pura. La presente divulgación describe la Forma VIII pura del Compuesto 1.

La presente divulgación describe la Forma IX del Compuesto 1 o la Forma IX del Compuesto 2. La Forma IX puede estar caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo (PXRD) con picos a 7,06, 15,74, y 18,71 grados 2θ . La Forma IX puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 7,06, 9,93, 12,22, 14,13, 15,74, 17,28, 18,71, 19,96, 21,18, 22,39, 23,51, 24,54, 25,58, 27,52, 28,48, 29,33, 30,18, 31,01, 31,82, y 32,73 grados 2θ . La Forma IX puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 29. La Forma IX puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman con picos a 2921, 2870, 1696, 1632, 1602, 1449, 1381, 1350, 1275, 1064, 1000, 932, 780, 544, 516, 225, y 164 cm^{-1} . La Forma IX puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 30. La presente divulgación describe la Forma IX prácticamente pura. La presente divulgación describe la Forma IX pura. La presente divulgación describe la Forma IX pura del Compuesto 1.

La presente divulgación describe la Forma X del Compuesto 1 o la Forma X del Compuesto 2. La Forma X es una forma amorfa del Compuesto 1 o el Compuesto 2. La Forma X puede estar caracterizada por tener un modelo de PXRD que es esencialmente el mismo que en la Fig. 31. La Forma X puede estar caracterizada por tener un espectro FT-Raman esencialmente igual al de la Fig. 32. La presente divulgación describe la Forma X sustancialmente pura. La presente divulgación describe la Forma X pura. La presente divulgación describe la forma amorfa pura del Compuesto 1.

La presente divulgación describe formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del Compuesto 1, o formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del Compuesto 2. La distribución del tamaño de partícula promedio de la forma micronizada del Compuesto 1 o del Compuesto 2 puede ser aproximadamente 20 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 19 μm , aproximadamente 18 μm , aproximadamente 17 μm , aproximadamente 16 μm , aproximadamente 15 μm , aproximadamente 14 μm , aproximadamente 13 μm , aproximadamente 12 μm , o aproximadamente 11 μm , o menos. La distribución del tamaño de partícula promedio puede ser aproximadamente 10 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 9 μm , aproximadamente 8 μm , aproximadamente 7 μm , aproximadamente 6 μm , o aproximadamente 5 μm , o menos. La distribución del tamaño de partícula promedio puede ser aproximadamente 5 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 2 μm , o aproximadamente 1 μm , o menos. La distribución del tamaño de partícula promedio puede ser aproximadamente 1 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,9 μm , aproximadamente 0,8 μm , aproximadamente 0,7 μm , aproximadamente 0,6 μm , aproximadamente 0,5 μm , aproximadamente 0,4 μm , aproximadamente 0,3 μm , aproximadamente 0,2 μm , aproximadamente 0,1 μm , aproximadamente 0,09 μm , aproximadamente 0,08 μm , aproximadamente 0,07 μm , aproximadamente 0,06 μm , aproximadamente 0,05 μm , aproximadamente 0,04 μm , aproximadamente 0,03 μm , aproximadamente 0,02 μm , o aproximadamente 0,01 μm o menos. La presente divulgación proporciona la Forma III del Compuesto 1 cristalina micronizada que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 19 μm , aproximadamente 18 μm , aproximadamente 17 μm , aproximadamente 16 μm ,

aproximadamente 15 μm , aproximadamente 14 μm , aproximadamente 13 μm , aproximadamente 12 μm , aproximadamente 11 μm , aproximadamente 10 μm , aproximadamente 9 μm , aproximadamente 8 μm , aproximadamente 7 μm , aproximadamente 6 μm , aproximadamente 5 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 0,9 μm , aproximadamente 0,8 μm , aproximadamente 0,7 μm , aproximadamente 0,6 μm , aproximadamente 0,5 μm , aproximadamente 0,4 μm , aproximadamente 0,3 μm , aproximadamente 0,2 μm , aproximadamente 0,1 μm , aproximadamente 0,09 μm , aproximadamente 0,08 μm , aproximadamente 0,07 μm , aproximadamente 0,06 μm , aproximadamente 0,05 μm , aproximadamente 0,04 μm , aproximadamente 0,03 μm , aproximadamente 0,02 μm , o aproximadamente 0,01 μm , o menos. La presente divulgación describe la Forma X del Compuesto 1 amorfa micronizada que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 19 μm , aproximadamente 18 μm , aproximadamente 17 μm , aproximadamente 16 μm , aproximadamente 15 μm , aproximadamente 14 μm , aproximadamente 13 μm , aproximadamente 12 μm , aproximadamente 11 μm , aproximadamente 10 μm , aproximadamente 9 μm , aproximadamente 8 μm , aproximadamente 7 μm , aproximadamente 6 μm , aproximadamente 5 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 0,9 μm , aproximadamente 0,8 μm , aproximadamente 0,7 μm , aproximadamente 0,6 μm , aproximadamente 0,5 μm , aproximadamente 0,4 μm , aproximadamente 0,3 μm , aproximadamente 0,2 μm , aproximadamente 0,1 μm , aproximadamente 0,09 μm , aproximadamente 0,08 μm , aproximadamente 0,07 μm , aproximadamente 0,06 μm , aproximadamente 0,05 μm , aproximadamente 0,04 μm , aproximadamente 0,03 μm , aproximadamente 0,02 μm , o aproximadamente 0,01 μm , o menos.

La presente divulgación describe métodos de preparar formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 2. Los métodos de preparar formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 se describen en los Ejemplos proporcionados en el presente documento a continuación. Otros métodos utilizados para preparar formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 incluyen la sublimación y la presurización, por ejemplo, con CO_2 (J. Am. Chem. Soc. 133:1399 (2011)). Se pueden usar métodos similares para preparar formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 2.

La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en uno o más disolventes no formadores de sustrato, y aislarse, por ejemplo, mediante filtración o centrifugación, para proporcionar la Forma III sustancialmente pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en uno o más disolventes no formadores de solvato, y aislarse para proporcionar la Forma III pura. El equilibrio de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 se repitió más de una vez, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o cinco veces, o más, para proporcionar la Forma III pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse durante un periodo de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente un mes, o más, hasta que se observó la conversión completa de la Forma III. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse a aproximadamente 45 °C a aproximadamente 5 °C, por ejemplo, aproximadamente 45 °C a aproximadamente 20 °C o aproximadamente 35 °C a aproximadamente 25 °C. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse a aproximadamente 45 °C o menos, por ejemplo, a aproximadamente 44 °C, aproximadamente 43 °C, aproximadamente 42 °C, aproximadamente 41 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 39 °C, aproximadamente 38 °C, aproximadamente 37 °C, aproximadamente 36 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 34 °C, aproximadamente 33 °C, aproximadamente 32 °C, aproximadamente 31 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 26 °C (es decir, aproximadamente a temperatura ambiente), aproximadamente 25 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 22 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 19 °C, aproximadamente 18 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 16 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 14 °C, aproximadamente 13 °C, aproximadamente 12 °C, aproximadamente 11 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 9 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 2 °C, aproximadamente 1 °C, o aproximadamente 0 °C, o menos. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse a aproximadamente la temperatura ambiente, o menos. El uno o más disolventes no formadores de solvato puede ser n-heptano, cumeno, dietil éter, tolueno, acetato de etilo, *tert*-butil metil éter, o n-dodecano. El uno o más disolventes no formadores de solvato puede ser n-heptano, tolueno, etanol o isopropanol. Si se usan dos disolventes no formadores de solvato, por ejemplo, heptano/tolueno, la relación de los disolventes es de aproximadamente 50:1, por ejemplo, aproximadamente 25:1, aproximadamente 20:1; aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1,

aproximadamente 7:1; aproximadamente 6:1; aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, o aproximadamente 1:1.

5 La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/tolueno, y aislarse para proporcionar la Forma III sustancialmente pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/tolueno, y aislarse para proporcionar la Forma III pura. La relación de heptano:tolueno puede ser de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, por ejemplo, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 3:2. La relación de heptano:tolueno puede ser de aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, o aproximadamente 1:10. La relación de heptano:tolueno puede ser de aproximadamente 9:1. La relación de heptano:tolueno puede ser de aproximadamente 2:3. La suspensión en heptano/tolueno puede equilibrarse a aproximadamente 25 °C. La suspensión en heptano/tolueno puede equilibrarse a aproximadamente 5 °C. La suspensión en heptano/tolueno puede equilibrarse durante aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, o aproximadamente 5 horas. La suspensión en heptano/tolueno puede equilibrarse durante aproximadamente 20 horas. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/tolueno, aislarse, reequilibrarse en heptano/tolueno, o en otro disolvente no formador de solvato o mezcla de disolventes no formadores de solvato, volverse a aislar para proporcionar la Forma III pura.

25 La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/isopropanol o en heptano/etanol, y aislarse para proporcionar la Forma III sustancialmente pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/isopropanol o en heptano/etanol, y aislarse para proporcionar la Forma III pura. La relación de heptano:isopropanol o de heptano:etanol puede ser de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 1:25, aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 o de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 3:2. La relación de heptano:isopropanol o de heptano:etanol puede ser de aproximadamente 20:1, aproximadamente 19:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 2:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, o aproximadamente 1:10. La relación de heptano:isopropanol puede ser de aproximadamente 3:2. En otra realización, La relación de heptano:etanol puede ser de aproximadamente 19:1. La suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol puede equilibrarse a aproximadamente 25 °C. La suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol puede equilibrarse a aproximadamente 5 °C. La suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol puede equilibrarse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, o más. La suspensión en heptano/isopropanol o heptano/etanol puede equilibrarse durante aproximadamente 20 horas. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/isopropanol, aislarse, reequilibrarse en heptano/isopropanol, o en otro disolvente no formador de solvato o mezcla de disolventes no formadores de solvato, y volverse a aislar para proporcionar la Forma III pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 puede equilibrarse en heptano/etanol, aislarse, reequilibrarse en heptano/etanol, o en otro disolvente no formador de solvato o mezcla de disolventes no formadores de solvato, y volverse a aislar para proporcionar la Forma III pura.

50 La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en metanol/agua y aislarse para proporcionar la Forma V sustancialmente pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en metanol/agua y aislarse para proporcionar la Forma V pura. El contenido de metanol en la mezcla de metanol/agua puede ser mayor del 60 % en volumen. El equilibrio de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede repetirse en metanol/agua más de una vez, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o cinco veces, o más, para proporcionar la Forma V pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en metanol/agua durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente un mes, o más, hasta que se observa la conversión completa a la Forma V. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en metanol/agua durante aproximadamente 65 °C o menos, por ejemplo, a aproximadamente 60 °C, a aproximadamente 50 °C, a aproximadamente 45 °C, a aproximadamente 44 °C, aproximadamente 43 °C, aproximadamente 42 °C, aproximadamente 41 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 39 °C, aproximadamente 38 °C, aproximadamente 37 °C, aproximadamente 36 °C,

aproximadamente 35 °C, aproximadamente 34 °C, aproximadamente 33 °C, aproximadamente 32 °C, aproximadamente 31 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 26 °C (es decir, aproximadamente a temperatura ambiente), aproximadamente 25 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 22 °C, 5 aproximadamente 21 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 19 °C, aproximadamente 18 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 16 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 14 °C, aproximadamente 13 °C, aproximadamente 12 °C, aproximadamente 11 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 9 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 2 °C, aproximadamente 1 °C, o 10 aproximadamente 0 °C, o menos. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en metanol/agua a aproximadamente la temperatura ambiente, o menos.

La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en agua y aislarse para proporcionar la Forma IV sustancialmente pura. La suspensión de una o más formas polimórficas 15 cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en agua y aislarse para proporcionar la Forma IV pura. El equilibrio de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede repetirse en agua más de una vez, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o cinco veces, o más, para proporcionar la Forma IV pura. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en agua durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, 20 aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, 25 aproximadamente 3 semanas, aproximadamente un mes, o más, hasta que se observa la conversión completa de la Forma IV. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en agua a aproximadamente 65 °C o menos, por ejemplo, a aproximadamente 60 °C, a aproximadamente 50 °C, a aproximadamente 45 °C, a aproximadamente 44 °C, aproximadamente 43 °C, aproximadamente 42 °C, aproximadamente 41 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 39 °C, aproximadamente 38 °C, 30 aproximadamente 37 °C, aproximadamente 36 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 34 °C, aproximadamente 33 °C, aproximadamente 32 °C, aproximadamente 31 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 26 °C (es decir, aproximadamente a temperatura ambiente), aproximadamente 25 °C, aproximadamente 24 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 22 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 19 °C, 35 aproximadamente 18 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 16 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 14 °C, aproximadamente 13 °C, aproximadamente 12 °C, aproximadamente 11 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 9 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 6 °C, o aproximadamente 5 °C. La suspensión de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 puede equilibrarse en agua a aproximadamente la temperatura ambiente.

La presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1, comprendiendo el método: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas o amorfas del Compuesto 1 y dos o más disolventes no formadores de solvato a aproximadamente 26 °C para obtener una suspensión; y b) filtrar la suspensión para proporcionar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1. Los dos o más disolventes no 45 formadores de solvato puedes comprender heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. Se puede preparar la Forma III pura del Compuesto 1 de acuerdo con las etapas a) y b).

La presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1, comprendiendo el método: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas o amorfas del Compuesto 1 y dos o más disolventes no formadores de solvato a aproximadamente 26 °C para obtener una suspensión; b) calentar la suspensión para obtener una solución; c) enfriar la solución a aproximadamente 26 °C o menos para formar un precipitado; y d) filtrar el precipitado para proporcionar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1. Los dos o 50 más disolventes no formadores de solvato puedes comprender heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. La suspensión puede calentarse hasta aproximadamente 45 °C o más, por ejemplo, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 80 °C, o más. La solución puede mantenerse a temperatura ambiente. Se puede preparar la Forma III pura del Compuesto 1 de acuerdo con las etapas a), b), c), y d).

La presente divulgación proporciona un método para preparar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1, comprendiendo el método: a) combinar una mezcla de una o más formas polimórficas cristalinas o amorfas del Compuesto 1 y dos o más disolventes no formadores de solvato a aproximadamente 26 °C para obtener una suspensión; b) calentar la suspensión para obtener una solución; c) enfriar la solución a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 30 °C (que puede producir o no alguna precipitación); d) añadir aproximadamente 0,5 % en peso o 60 menos de la Forma III pura del Compuesto 1; y e) filtrar el precipitado para proporcionar la Forma III sustancialmente pura del Compuesto 1. Los dos o más disolventes no formadores de solvato puedes comprender heptano/tolueno, heptano/isopropanol, o heptano/etanol. La suspensión puede calentarse hasta aproximadamente 50 °C o más, por 65

ejemplo, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 80 °C, o más. Se puede preparar la Forma III pura del Compuesto 1 de acuerdo con las etapas a), b), c), y e).

5 La presente divulgación describe composiciones que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes. Se proporcionan composiciones que comprenden la Forma III del Compuesto 1 y uno o más excipientes. Se describen composiciones que comprenden la Forma X amorfa del Compuesto 1 y uno o más excipientes. El excipiente puede comprender dimetilsulfóxido o acetona. La composición puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, es decir, una "composición farmacéuticamente aceptable". La composición puede comprender formas polimórficas cristalinas micronizadas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2. La composición puede comprender la Forma III cristalina micronizada del Compuesto 1. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender Miglyol 812, fosfolipon 90G, o succinato de tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de los mismos. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede consistir esencialmente en Miglyol 812, fosfolipon 90G, y succinato de tocoferil polietilenglicol 1000. 10 El excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender Labrasol®. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender monolaurato de sorbitán, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, taurocolato de sodio, ethocel™ o palmitoil-oleoil-fosfatidilcolina, o una mezcla de los mismos. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender lecitina de soja hidrogenada. Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 pueden premezclarse con uno o más excipientes, utilizando un método conocido por las personas normalmente expertas en la materia. 20

Las composiciones pueden contener de 0,01 % a 99 % en peso de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, por ejemplo, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 % o aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente el 90 %, o aproximadamente el 95 %. La cantidad en cualquier composición en particular dependerá de la dosis eficaz, es decir, la dosis que se requiera para estimular el nivel de expresión génica. La composición puede comprender de 0,01 a 99 % en peso de la Forma III cristalina del Compuesto 1. Se describe también una composición que comprende de 0,01 a 99 % en peso de la Forma X amorfa del Compuesto 1. 25 30

35 La presente divulgación describe métodos para fabricar una composición, que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 con uno o más excipientes. El excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se proporcionan los métodos para preparar una composición que comprenden premezclar la Forma III del Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se describen los métodos para preparar una composición que comprenden premezclar la Forma X amorfa del Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. 40

La presente divulgación describe métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula hospedadora, que comprenden poner en contacto la célula hospedadora con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de los mismos. Se proporcionan métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula hospedadora, que comprenden poner en contacto la célula hospedadora con una composición que comprende la Forma III cristalina del Compuesto I. Se describen métodos para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula hospedadora, que comprenden poner en contacto la célula hospedadora con una composición que comprende el Compuesto 1 amorfo. La célula hospedadora comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o el Compuesto 2, en el que el nivel de expresión génica de interés se aumenta, con respecto al nivel de expresión del gen de interés en ausencia del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente. La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora aislada. La célula hospedadora puede estar en un sujeto, por ejemplo, un animal, por ejemplo, un ser humano. Se pueden administrar una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 a un sujeto como una composición farmacéuticamente aceptable. el conmutador génico puede comprender un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona. el conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión del ligando que se une a un Compuesto 1 o al Compuesto 2. el dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede ser un USP de insecto silvestre (proteína del ultraespiráculo). el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. la célula hospedadora puede comprender además un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico. 45 50 55 60

La presente divulgación describe métodos de tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de las mismas. Una célula hospedadora en el sujeto puede comprender un 65

- 5 polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2. El sujeto puede ser humano. La enfermedad, trastorno, lesión o dolencia puede seleccionarse entre el grupo que consiste en cáncer, trastorno relacionado con el metabolismo, enfermedad renal, anemia, trastorno autoinmunitario, trastorno ocular, trastorno de la sangre, trastorno neurológico, trastorno pulmonar, trastorno reumatológico, y enfermedad infecciosa. La enfermedad, trastorno, lesión o dolencia puede ser cáncer. El cáncer puede ser melanoma. el conmutador génico puede comprender un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona. El conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión del ligando que se une al Compuesto 1. el dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. la célula hospedadora puede comprender además un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico. El conmutador génico puede regular la expresión de un polinucleótido que codifica IL-12 o una de sus subunidades. (Véase, por ejemplo, el documento WO 2010/042189 A2).
- 10
- 15 La presente divulgación describe comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia en un sujeto.
- 20 La presente divulgación describe comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia en un sujeto.
- 25 La presente divulgación describe kits que comprenden una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o kits que comprenden una composición de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más excipientes. El kit puede comprender además instrucciones para administrar la una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 a una célula hospedadora aislada o a un sujeto. el kit también comprende el sistema Rheoswitch Therapeutic System® (véase, por ejemplo, el Manual de instrucciones del "Rheoswitch® Mammalian Inducible Expression System", New England BioLabs® Inc., Versión 1.3, Noviembre de 2007; Karzenowski, D. et al., BioTechniques 39:191-196 (2005); Dai, X. et al., Protein Expr. Purif. 42:236-245 (2005); Palli, S. R. et al., Eur. J. Biochem. 270:1308-1515 (2003); Dhadialla, T. S. et al., Annual Rev. Entomol. 43:545-569 (1998); Kumar, M. B, et al., J. Biol. Chem. 279:27211-27218 (2004); Verhaegent, M. y Christopoulos, T. K., Annal. Chem. 74:4378-4385 (2002); Katalam, A. K., et al., Molecular Therapy 13:S103 (2006); y Karzenowski, D. et al., Molecular Therapy 13:S194 (2006)).
- 30
- 35 Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto junto con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los expertos en la materia entenderán que los compuestos farmacéuticamente activos que se van a usar junto con las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 se seleccionarán con el fin de evitar efectos adversos en el receptor o interacciones indeseables entre los compuestos. Los ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que se pueden usar en combinación con una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos contra el SIDA, derivados de aminoácidos, analgésicos, anestésicos, productos anorrectales, antiácidos y antitflatulentos, antibióticos, anticoagulantes, antidotos, agentes antifibrinolíticos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, antineoplásicos, antiparasitarios, antiprotozoarios, antipiréticos, antisépticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antivíricos, supresores del apetito, medicamentos para la artritis, modificadores de la respuesta biológica, reguladores del metabolismo óseo, evacuantes intestinales, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, potenciadores metabólicos cerebrales, cerumenolíticos, inhibidores de la colinesterasa, preparaciones para el resfriado y la tos, factores estimulantes de colonias, anticonceptivos, agentes citoprotectores, preparaciones dentales, desodorantes, productos dermatológicos, agentes desintoxicantes, agentes para la diabetes, diagnósticos, medicamentos para la diarrea, agonistas del receptor de la dopamina, electrolitos, enzimas y digestivos, preparaciones de ergot, agentes para la fertilidad, suplementos de fibra, agentes antifúngicos, inhibidores de galactorrea, inhibidores de la secreción de ácido gástrico, agentes procinéticos gastrointestinales, inhibidores de gonadotropina, estimulantes del crecimiento del pelo, antianémicos, agentes hemorreológicos, hemostáticos, antagonistas del receptor H₂ de la histamina, hormonas, agentes hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos, inmunosupresores, laxantes, leprostáticos, adyuvantes para leucaféresis, tensioactivos pulmonares, preparaciones para la migraña, mucolíticos, antagonistas de relajantes musculares, relajantes musculares, antagonistas narcóticos, aerosoles nasales, medicamentos para las náuseas, análogos de nucleósidos, complementos nutricionales, preparaciones para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpaticomiméticos, fármacos para tratar el Parkinson, adyuvantes de penicilina, fosfolípidos, inhibidores plaquetarios, agentes de porfiria, análogos de la prostaglandina, prostaglandinas, inhibidores de la bomba de protones, medicamentos para el prurito, psicotrópicos, quinolonas, estimulantes respiratorios, estimulantes de la saliva, sustitutos de la sal, agentes esclerosantes, preparaciones para heridas de la piel, adyuvantes para dejar de fumar, sulfonamidas, simpaticolíticos, trombolíticos, agentes para tratar el síndrome de Tourette, preparaciones para los temblores, preparaciones para la tuberculosis, agentes uricosúricos, agentes de las vías urinarias, contractores uterinos, relajantes uterinos, preparaciones vaginales, agentes para el vértigo, análogos de vitamina D, vitaminas y medios de contraste para el diagnóstico por imágenes. En algunos casos, En algunos casos, el Compuesto 1 puede
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

ser útil como un complemento para la terapia farmacológica, por ejemplo, para "desactivar" un gen que produce una enzima que metaboliza un medicamento en particular.

Para las aplicaciones agrícolas, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 pueden utilizarse para controlar la expresión de proteínas pesticidas tales como la toxina de *Bacillus thuringiensis* (Bt). Dicha expresión puede ser específica del tejido o de la planta. Además, particularmente cuando también se necesita el control de plagas de las plantas, se pueden combinar uno o más pesticidas con formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, proporcionando de ese modo ventajas adicionales y una mayor eficacia, incluyendo un menor número total de aplicaciones, que si los pesticidas se aplican por separado. Cuando se emplean mezclas con plaguicidas, las proporciones relativas de cada componente en la composición dependerán de la eficacia relativa y la tasa de aplicación deseada de cada plaguicida con respecto a los cultivos, las plagas o las malezas a tratar. Los expertos en la materia reconocerán que las mezclas de plaguicidas pueden proporcionar ventajas tales como un espectro de actividad más amplio que si se utiliza solo un plaguicida. Los ejemplos de plaguicidas que se pueden combinar en composiciones con formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 incluyen fungicidas, herbicidas, insecticidas, acaricidas y microbicidas.

Los receptores de ecdisona en insectos son sensibles de forma natural a la hormona esteroidea de ecdisona (hormona de la muda) y otros compuestos esteroideos, tales como ponasterona A y muristerona A (Graham et al., *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 37:611-626 (2007); Dinan y Hormann, "Ecdysteroid Agonists and Antagonists," *Comprehensive Molecular Insect Science*, 1ª ed.:197-242, (2005)). Las diacilhidrazinas que tienen actividad agonista del receptor de ecdisona se han descrito como insecticidas. (Véase la Patente de Estados Unidos n.º 5.530.028).

la presente divulgación describe un método para controlar, por ejemplo, reducir o prevenir, la propagación de, o para exterminar, insectos que comprende poner en contacto insectos o su hábitat con una cantidad eficaz como insecticida de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de las mismas. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden tener actividad insecticida activa contra:

(1) insectos del orden las los lepidópteros (Lepidoptera), por ejemplo, *Agrotis ypsilon*, *Agrotis segetum*, *Alabama argillacea*, *Anficarsia gemmatalis*, *Argyrestia conjugella*, *Autographa gamma*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia murinana*, *Capua reticulana*, *Cheimatobia brumata*, *Choristoneura fumiferana*, *Choristoneura occidentalis*, *Cirphis unipuncta*, *Cydia pomonella*, *Dendrolimus pini*, *Diaphania nitidalls*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Eupoecilia ambiguella*, *Evetria bouliana*, *Feltia subterranea*, *Galleria mellonella*, *Grapholitha funebrana*, *Grapholitha molesta*, *Hellothis armigera*, *Hellothis virescens*, *Heliothis zea*, *Hellula undalis*, *Hibernia defoliaria*, *Hyphantria cunea*, *Hyponomeuta malinellus*, *Keiferia lycopersicella*, *Lambdina fiscellaria*, *Laphygma exigua*, *Leucoptera coffeella*, *Leucoptera scitella*, *Lithocolletis blancardella*, *Lobesia botrana*, *Loxostege sticticalis*, *Lymantria dispar*, *Lymantria monacha*, *Lyonetia clerkella*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Orgyia pseudotsugata*, *Ostrinia nubilalls*, *Panolls flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Phalera bucephala*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris brassicae*, *Plathypena scabra*, *Plutella xylostella*, *Pseudoplusia includens*, *Rhyacionia frustrana*, *Scrobipalpula absoluta*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera littoralls*, *Spodoptera litura*, *Thaumtopoea pityocampa*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia ni* y *Zeiraphera Canadensis*;

(2) escarabajos (coleópteros), por ejemplo, *Agrilus sinuatus*, *Agriotes lineatus*, *Agriotes obscurus*, *Amphimallus solstitialis*, *Anisandrus dispar*, *Anthonomus grandis*, *Anthonomus pomorum*, *Aphthona euphoridae*, *Athous haemorrhoidals*, *Atomaria linearis*, *Blastophagus piniperda*, *Blitophaga undata*, *Bruchus rufimanus*, *Bruchus pisorum*, *Bruchus lentis*, *Byctiscus betulae*, *Cassida nebulosa*, *Cerotoma trifurcata*, *Cetonia aurata*, *Ceuthorrhynchus assimilis*, *Ceuthorrhynchus napi*, *Chaetocnema tibialis*, *Conoderus vespertinus*, *Crioceris asparagi*, *Ctenicera ssp.*, *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica semipunctata*, *Diabrotica 12-punctata* *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica virgifera*, *Epilachna varivestis*, *Epitrix hiirtpennis*, *Eutinobothrus brasiliensis*, *Hylobius abietis*, *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Ips typographus*, *Lema bilineata*, *Lema melanopus*, *Leptinotarsa dece mlineata*, *Limonijs californicus*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Melanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha hippocastani*, *Melolontha*, *Oulema oryzae*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Otiorrhynchus ovatus*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllobius piri*, *Phyllotreta chrysocephala*, *Phyllophaga sp.*, *Phyllopertha horticola*, *Phyllotreta nemorum*, *Phyllotreta striolata*, *Popillia japonica*, *Sitona lineatus* y *Sitophilus granaria*;

(3) moscas, mosquitos (dípteros), por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles crucians*, *Anopheles albimanus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles freeborni*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles minimus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Calliphora vicina*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya bezziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*, *Chrysops discalis*, *Chrysops silacea*, *Chrysops allanticus*, *Cochliomyia hominivorax*, *Contarinia sorghicola* *Cordylobia antropophaga*, *Culicoides furens*, *Culex pipiens*, *Culex nigripalpus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex tarsalis*, *Culiseta inornata*, *Culiseta melanura*, *Dacus cucurbitae*, *Dacus oleae*, *Dasineura brassicae*, *Delia antique*, *Delia coarctata*, *Delia platura*, *Della radicum*, *Dermatobia hominis*, *Fannia canicularis*, *Geomyza Tripunctata*, *Gasterophilus intestinalis*, *Glossina morsifans*, *Glossina palpalis*, *Glossina fuscipes*, *Glossina tachinoides*, *Haematobia irritans*, *Haplodiplosis equestris*, *Hippelates spp.*, *Hylemyia platura*, *Hypoderma lineata*, *Leptoconops torrens*, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza trifolii*, *Lucilia caprina*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Lycoria pectoralis*, *Mansonia titillanus*, *Mayetiola destructor*, *Musca domestica*, *Muscina stabulans*, *Oestrus ovis*, *Opomyza florum*, *Oscinella frit*, *Pegomya hysocymi*, *Phorbia antiqua*, *Phorbia*

brassicae, *Phorbia coarctata*, *Phlebotomus argentipes*, *Psorophora columbiae*, *Psila rosae*, *Psorophora discolor*, *Prosimullum mixtum*, *Rhagoletis cerasi*, *Rhagoletis pomonella*, *Sarcophaga haemorrhoidalis*, *Sarcophaga sp.*, *Simulium vittatum*, *Stomoxis calcitrans*, *Tabanus bovinus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus lineola*, y *Tabanus similis*, *Tipula oleracea*, y *Tipulapaludosa*:

- 5 (4) trips (tisanópteros), por ejemplo, *Dichromothrips corbetti*, *Dichromothrips ssp*, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella tritici*, *Scirtothrips citri*, *Thrips olyzae*, *Thrips palmi* y *Thrips tabaci*,
- (5) termitas (isópteros), por ejemplo, *Caloterms flavicollis*, *Leucoterms flavipes*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes lucifugus*, *Termes natalensis*, y *Coptotermes formosanus*,
- 10 (6) cucarachas (Blattaria-Blattodea), por ejemplo, *Blattella germanica*, *Blattella asahinae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta australasiae*, y *Blatta orientalis*;
- (7) chinches (hemípteros), por ejemplo, *Acrosternum hilare*, *Blissus leucopterus*, *Cyrtopeltis notatus*, *Dysdercus cingulatus*, *Dysdercus intermedius*, *Eurygaster integriceps*, *Euschistus impictivenfris*, *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus illeolaris*, *Lygus pratensis*, *Nezara viridula*, *Piesma quadrata*, *Solubea insularis*, *Thyanta perditor*, *Acyrtosiphon onobrychis*, *Adelges laricis*, *Aphidula nasturti*; *Aphis fabae*, *Aphis forbesi*, *Aphis pomi*, *Aphis gossypii*, *Aphis grossulariae*, *Aphis schneideri*, *Aphis spiraeicola*, *Aphis sambuci*, *Acyrtosiphon pisum*, *Aulacothum solani*, *Bemisia argentifolii*, *Brachycaudus cardui*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycaudus persicae*, *Brachycaudus prunicola*, *Brevicoryne brassicae*, *Capitophorus horni*, *Cerosipha gossypii*, *Chaetosiphon fragaefolii*, *Cryptomyzus ribis*, *Dreyfusia nordmanniana*, *Dreyfusia piceae*, *Dysaphis radicola*, *Dysaulacorthum pseudosolani*, *Dysaphis plantaginea*, *Dysaphis pyri*, *Empoasca fabae*, *Hyalopterus pruni*, *Hyperomyzus lactucae*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphon rosae*, *Megoura viciae*, *Melanaphis pyriaris*, *Metopolophium dirhodum*, *Myzus persicae*, *Myzus ascalonicus*, *Myzus cerasi*, *Myzus varians*, *Nasonovia ribis-nigri*, *Nilaparvata lugens*, *Pemphigus bursarius*, *Perkinsiella saccharicida*, *Phorodon humuli*, *Psylla mall*, *Psylla piri*, *Rhopalomyzus ascalonicus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Rhopalosiphum padi*, *Rhopalosiphum insertum*, *Sappaphis mala*, *Sappaphis mali*, *Schizaphis graminum*, *Schizoneura lanuginosa*, *Sitobion avenae*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Toxoptera aurantiand*, *Viteus vitifolii*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*, *Reduvius senilis*, *Triatoma spp.*, y *Arilus critatus*;
- 20 (8) hormigas, abejas, avispas, insectos voladores (himenópteros), por ejemplo, *Athalia rosae*, *Atta cephalotes*, *Atta capiguara*, *Atta cephalotes*, *Atta laevigata*, *Atta robusta*, *Atta sexdens*, *Atta texana*, *Crematogaster spp.*, *Hoplocampa minuta*, *Hoplocampa testudinea*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis richteri*, *Solenopsis xyloni*, *Pogonomyrmex barbatus*, *Pogonomyrmex californicus*, *Pheidole megacephala*, *Dasymutilla occidentalis*, *Bombus spp.* *Vespula squamosa*, *Paravespula vulgaris*, *Paravespula pennsylvanica*, *Paravespula germanica*, *Dolichovespula maculata*, *Vespa crabro*, *Polistes rubiginosa*, *Camponotus floridanus*, y *Linepithema humile*;
- 30 (9) grillos, saltamontes, langostas (ortópteros), por ejemplo, *Acheta domestica*, *Gryllotalpa*, *Locusta migratoria*, *Melanoplus bivittatus*, *Melanoplus femurrubrum*, *Melanoplus mexicanus*, *Melanoplus sanguinipes*, *Melanoplus spretus*, *Nomadacris septemfasciata*, *Schistocerca americana*, *Schistocerca gregaria*, *Dociostaurus maroccanus*, *Tachycines asynamorus*, *Oedaleus senegalensis*, *Zonozelus variegatus*, *Hieroglyphus daganensis*, *Kraussaria angulifera*, *Calliptamus italicus*, *Chortoicetes terminifera*, y *Locustana pardalina*;
- 35 (10) aracnoideos, tales como arácnidos (Acariña), por ejemplo, de las familias *Argasidae*, *Ixodidae* y *Sarcoptidae*, tales como *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma maculatum*, *Argas persicus*, *Boophilus annulatus*, *Boophilus decoloratus*, *Boophilus microplus*, *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma truncatum*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holociclus*, *Ixodes pacificus*, *Ornithodoros moubata*, *Ornithodoros hermsi*, *Ornithodoros turicata*, *Ornithonyssus bacoti*, *Otobius megnini*, *Dermanyssus gallinae*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus evertsi*, *Sarcoptes scabiei*, y *Eriophyidae* spp. tales como *Aculus schlechtendali*, *Phyllocoptrata oleivora* y *Eriophyes sheldoni*, *Tarsonemidae* spp. tal como *Phytonemus pallidus* y *Polyphagotarsonemus latus*; *Tenuipalpidae* spp. tal como *Brevipalpus phoenicis*; *Tetranychidae* spp. tal como *Tetranychus cinnabarinus*, *Tetranychus kanzawai*, *Tetranychus pacificus*, *Tetranychus telarius* y *Tetranychus urticae*, *Panonychus ulmi*, *Panonychus citri*, y *Oligonychus pratensis*; *Araneida*, por ejemplo, *Lafroedectus mactans*, y *Loxosceles reclusa*,
- 40 (11) pulgas (sifonápteros), por ejemplo, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, y *Nosopsyllus fasciatus*;
- (12) lepisma, insectos de fuego (tisanuros), por ejemplo, *Lepisma saccharins* y *Thermobia domestica*;
- 45 (13) ciempiés (quilópodos), por ejemplo, *Scutigera coleoptrata*,
- (14) milpiés (diplópodos), por ejemplo, *Narceus spp.*,
- (15) tijeretas (dermápteros), por ejemplo, *forficula auricularia*; y/o
- 50 (16) piojos (ftirápteros), por ejemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pthirus pubis*, *Haematopinus euryesternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* y *Solenopotes capillatus*.

60 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden tener actividad insecticida contra los insectos del orden Diptera, hemípteros o lepidópteros. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden tener actividad insecticida contra insectos del orden Lepidoptera. Una o más formas

65 polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden tener actividad insecticida contra los insectos del orden Hemiptera.

Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 descritas en el presente documento pueden aplicarse al follaje vegetal como pulverizaciones acuosas mediante métodos comúnmente empleados, tales como pulverizadores convencionales hidráulicos de alto contenido, pulverizadores de bajo contenido, por chorro de aire y pulverizaciones aéreas. La dilución y tasa de aplicación dependerán del tipo de equipo empleado, el método y la frecuencia de aplicación deseada y la tasa de aplicación del ligando. Puede ser deseable incluir adyuvantes adicionales en el tanque de pulverización. Dichos adyuvantes incluyen tensioactivos, dispersantes, esparcadores, apelmazantes, agentes antiespumantes, emulsionantes y otros materiales similares que se describen en McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Emulsifiers and Detergents/Functional Materials, y McCutcheon's Functional Materials, todos publicados anualmente por la División McCutcheon de MC Publishing Company (Nueva Jersey). Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del compuesto 1 o el Compuesto 2 pueden también mezclarse con fertilizantes o materiales fertilizantes antes de su aplicación. Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, y el material fertilizante sólido también se pueden premezclar en un equipo de mezcla o mezclado, o se pueden incorporar con fertilizantes en formulaciones granulares. Se puede utilizar cualquier proporción relativa de fertilizante que resulte adecuada para los cultivos y malezas a tratar. Las formas polimórficas cristalinas o las formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 descritas en el presente documento comprenderán comúnmente de 5 % a 50 % de la composición fertilizante. Estas composiciones proporcionan materiales fertilizantes que promueven el rápido crecimiento de las plantas deseadas y, al mismo tiempo, la expresión génica de control.

Como se usa en el presente documento, el término "Compuesto 1" se refiere a la N-(1-*terc*-butil-butyl)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico. El Compuesto 1 puede comprender aproximadamente un 10 % o menos, es decir, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 1 % o aproximadamente un 0,5 %, o menos, de la N-(1-*terc*-butil-butyl)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetilbenzoico, en peso. Puede determinarse la pureza estereoisomérica del Compuesto 1 utilizando métodos analíticos convencionales tales como HPLC quiral.

Como se usa en el presente documento, el término "Compuesto 2" se refiere a la N-(1-*terc*-butil-butyl)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico. El Compuesto 2 puede comprender aproximadamente un 10 % o menos, es decir, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 1 % o aproximadamente un 0,5 %, o menos, de la N-(1-*terc*-butil-butyl)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, en peso. Puede determinarse la pureza estereoisomérica del Compuesto 2 utilizando métodos analíticos convencionales tales como HPLC quiral.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente pura" con referencia a una forma polimórfica cristalina concreta del Compuesto 1 o el Compuesto 2 significa que la forma polimórfica comprende aproximadamente un 10 % o menos, es decir, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 % o aproximadamente un 1 %, o menos, en peso de cualquier otra forma física del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente pura" con referencia a la forma amorfa del compuesto 1 o el Compuesto 2 significa que la forma amorfa comprende aproximadamente un 10 % o menos, es decir, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 % o aproximadamente un 1 %, o menos, en peso de cualesquiera formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "pura" con referencia a una forma polimórfica cristalina concreta del Compuesto 1 o el Compuesto 2 significa que la forma polimórfica comprende aproximadamente un 1 % o menos, es decir, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,7 %, aproximadamente un 0,6 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,4 %, aproximadamente un 0,3 %, aproximadamente un 0,2 % o aproximadamente un 0,1 %, o menos, en peso de cualquier otra forma física del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente. Una forma polimórfica "pura" contiene una cantidad no detectable de PXRD de cualquier otra forma física del Compuesto 1.

Como se usa en el presente documento, el término "puro" con referencia al Compuesto 1 o el Compuesto 2 amorfos significa que la forma amorfa comprende aproximadamente un 1 % o menos, es decir, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,7 %, aproximadamente un 0,6 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,4 %, aproximadamente un 0,3 %, aproximadamente un 0,2 % o aproximadamente un 0,1 %, o menos, en peso de cualesquiera formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a una forma sólida del Compuesto 1 o el Compuesto 2 que carece del orden de largo alcance característico de un cristal, es decir, el sólido es no cristalino.

Como se usa en el presente documento, la expresión "esencialmente el mismo" con referencia a las posiciones de los picos de PXRD y las intensidades relativas significa que la posición del pico y la variabilidad de la intensidad se tienen en cuenta cuando se comparan con los difractogramas de PXRD. Asimismo, la expresión "esencialmente el mismo" con referencia a las posiciones del pico de FT-Raman significa que la variabilidad de la posición del pico se tiene en cuenta cuando se compara con el espectro de FT-Raman. Por ejemplo, las posiciones del pico de PXRD pueden mostrar una variabilidad entre aparatos, por ejemplo, tanto como 0,2°. Las intensidades relativas de los picos pueden mostrar también una variabilidad entre aparatos debida al grado de cristalinidad, la orientación, la superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y deben tomarse como medida cualitativa solamente.

Como se usa en el presente documento, el término "micronización" se refiere a un proceso o método mediante el cual se reduce el tamaño de una población de partículas, típicamente a la escala micrométrica.

Como se usa en el presente documento, el término "micra" o "µm" se refiere a "micrómetro", que es 1×10^{-6} metros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", se refiere a la cantidad del Compuesto 1 o el Compuesto 2 suficiente para tratar uno o más síntomas de una enfermedad, dolencia, lesión o trastorno, o prevenir el avance de la enfermedad, dolencia, lesión o trastorno, o causar la regresión de la enfermedad, dolencia, lesión o trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a la cantidad de Compuesto 1 o Compuesto 2 que disminuye la velocidad de crecimiento del tumor, disminuye la masa tumoral, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo de progresión del tumor o aumenta el tiempo de supervivencia en al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente al 10 %, al menos aproximadamente al 15 %, al menos aproximadamente al 20 %, al menos aproximadamente al 25 %, al menos aproximadamente al 30 %, al menos aproximadamente al 35 %, al menos aproximadamente al 40 %, al menos aproximadamente al 45 %, al menos aproximadamente al 50 %, al menos aproximadamente al 55 %, al menos aproximadamente al 60 %, al menos aproximadamente al 65 %, al menos aproximadamente al 70 %, al menos aproximadamente al 75 %, al menos aproximadamente al 80 %, al menos aproximadamente al 85 %, al menos aproximadamente al 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 100 %.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz como insecticida" se refiere a la cantidad de Compuesto 1 o Compuesto 2 suficiente para controlar, por ejemplo, reducir o prevenir la propagación de, o para exterminar, insectos. Por ejemplo, una cantidad eficaz como insecticida se referirá a la cantidad de Compuesto 1 o Compuesto 2 que induce la muda prematura y la muerte en un insecto.

Los términos "un" y "uno/a" se refieren a uno o más de uno.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, incluye el número mencionado ± 10 %. Por tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

Como se usa en el presente documento, la expresión "distribución de tamaño de partículas promedio" o " D_{50} " es el diámetro donde el 50 % de la masa de las partículas tiene un diámetro equivalente más grande, y el otro 50 % de la masa tiene un diámetro equivalente más pequeño como se determina mediante difracción láser en un equipo Malvern Master Sizer Microplus o su equivalente, u otras técnicas adecuadas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente no formador de solvato se refiere a un disolvente que no forma un solvato o hidrato, con el Compuesto 1 o el Compuesto 2. Los disolventes no formadores de solvato incluyen, aunque no de forma limitativa, hexano, heptano, cumeno, dietil éter, tolueno, acetato de etilo, *tert*-butil metil éter, n-dodecano, etanol e isopropanol.

Como se usa en el presente documento, el término "excipiente se refiere a cualquier ingrediente en una composición diferente de la una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2. Un excipiente es típicamente una sustancia inerte que se añade a una composición para facilitar el procesamiento, manipulación, la administración, etc. de la una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2. Los excipientes útiles incluyen, aunque no de forma limitativa, adyuvantes, antiadherentes, aglutinantes, vehículos, disgregantes, cargas, aromas, colores, diluyentes, lubricantes, emolientes, conservantes, sorbentes, disolventes, tensioactivos y edulcorantes.

Los excipientes farmacéuticos convencionales se conocen bien por los expertos en la técnica. En particular, una persona experta en la materia reconocerá que se puede utilizar una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables en premezcla con las formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, incluyendo los que se enumeran en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press 4ª Ed. (2003), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21ª ed. (2005). La composición puede comprender uno o más de los siguientes excipientes: agua, Labrasol, Lauroglicol 90, Fosal 53 MCT, Miglyol, Cremofor EL, polisorbato 80, Crillet 1 HP, miristato de isopropilo, ácido oleico, y/o PEG 400 NF. La composición puede comprender un lípido.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen cargas tales como sacáridos, por ejemplo, trehalosa, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares son agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Se pueden proporcionar núcleos de grageas con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos o nanopartículas que opcionalmente pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. La composición se puede disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida, opcionalmente con estabilizadores.

Los aceites grasos pueden comprender mono, di y triglicéridos. Los mono, di y triglicéridos incluyen aquellos que se derivan de ácidos C₆, C₈, C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀ y C₂₂. Los diglicéridos ilustrativos incluyen, en particular, dioleína, dipalmitoleína, y diglicéridos mixtos de caprilina-caprina. Los triglicéridos preferidos incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados, triglicéridos de cadena media y larga, triglicéridos estructurados, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de triglicéridos incluyen: aceite de almendras; aceite de babasú; aceite de borraja; aceite de semilla de grosella negra; aceite de canola; aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de onagra; aceite de semilla de uva; aceite de cacahuete; aceite de semilla de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de semilla de palma; aceite de cacahuete; aceite de colza; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de soja; aceite de girasol; aceite de ricino hidrogenado; aceite de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; aceite de semillas de algodón hidrogenado y aceite de ricino; aceite de soja parcialmente hidrogenado; aceite de soja y semilla de algodón parcialmente hidrogenado; tricaproato de glicerilo; tricaprilato de glicerilo; tricaprato de glicerilo; triundecanoato de glicerilo; trilaurato de glicerilo; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenato de glicerilo; tricaprilato/caprato de glicerilo; tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo; tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo; y tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo.

el triglicérido puede ser el triglicérido de cadena media que se encuentra en el mercado bajo el nombre comercial LABRAFAC CC. Otros triglicéridos incluyen aceites neutros, por ejemplo, aceites vegetales neutros, en particular aceites de coco fraccionados, tales como los conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial MIGLYOL, incluyendo los productos: MIGLYOL 810; MIGLYOL 812; MIGLYOL 818; y CAPTEX 355. Otros triglicéridos son triglicéridos de ácido caprílico-cáprico tales como los conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial MYRITOL, incluyendo el producto MYRITOL 813. Otros triglicéridos de esta clase son CAPMUL MCT, CAPTEX 200, CAPTEX 300, CAPTEX 800, NEOBEE M5 y MAZOL 1400.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los triglicéridos también pueden comprender además tensioactivos lipófilos y/o hidrófilos que pueden formar soluciones transparentes tras la disolución con un disolvente acuoso. Uno de dichos tensioactivos es succinato de tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS). Los ejemplos de tales composiciones se describen en la Pat. de Estados Unidos 6.267.985.

El transportador farmacéuticamente aceptable puede comprender LABRASOL (Gattefosse SA), que es una composición de glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8. El transportador farmacéuticamente aceptable puede comprender PL90G, vitamina E TPGS y Miglyol 812N.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se entiende que abarca administrar a un sujeto una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de las mismas, a fines de mejorar o curar una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia, incluyendo el tratamiento preventivo.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un insecto, planta, algas o animal intacto, por ejemplo, un animal humano o veterinario, por ejemplo, una vaca, oveja, cerdo, caballo, perro o gato. Una célula hospedadora del sujeto puede comprender un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un

dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1. Una célula hospedadora del sujeto puede comprender un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 2.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "gen de interés" es cualquier gen que se quiere expresar que codifica un péptido, proteína o polipéptido.

Como se usa en el presente documento, el término "expresión génica" se refiere a la transcripción de ADN a ARN mensajero (ARNm), y/o la traducción de ARNm en la secuencia de aminoácidos.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "regulación de la expresión génica" se refiere a aumentar el nivel de la expresión génica en respuesta al contacto de un Compuesto 1 de la divulgación con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, con respecto al nivel de la expresión génica en ausencia de contacto con el dominio de unión del ligando que une al Compuesto 1 con el Compuesto 1.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "conmutador génico" se refiere al complejo peptídico, de proteínas o polipeptídico que funciona para (a) unir el Compuesto 1 o el Compuesto 2, es decir, el ligando; y (b) regular la transcripción de un gen de interés de una manera dependiente de ligando. Los conmutadores génicos son útiles para diversas aplicaciones tales como terapia génica, producción de proteínas en las células, ensayos de cribado de alto rendimiento basados en células, genómica funcional, y regulación de rasgos en plantas y animales transgénicos.

El polinucleótido que codifica un conmutador génico puede ser un polinucleótido recombinante, es decir, un polinucleótido, que ha sido diseñado, mediante manipulación biológica molecular, para codificar el conmutador génico. El polinucleótido recombinante puede ser un polinucleótido sintético.

25 Como se usa en el presente documento, el término "gen" se refiere a un polinucleótido que comprende los nucleótidos que codifican una molécula funcional, incluyendo moléculas funcionales producidas sólo por la transcripción (por ejemplo, una especie de ARN bioactivo) o por transcripción y traducción (por ejemplo, un polipéptido). El término "gen" abarca los ácidos nucleicos de ADNc y del ADN genómico. "Gen" también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa un ARN, proteína o polipéptido específico, incluyendo secuencias reguladoras precedentes (secuencias no codificantes 5') y siguientes (secuencias no codificantes 3') de la secuencia codificadora. "Gen nativo" se refiere a un gen tal como se encuentra en la naturaleza con sus propias secuencias reguladoras. "Gen quimérico" se refiere a cualquier gen que no es un gen nativo, que comprende secuencias reguladoras y/o codificantes que no se encuentran juntas en la naturaleza. Por consiguiente, un gen quimérico puede comprender secuencias reguladoras y secuencias de codificación que derivan de diferentes fuentes, o secuencias reguladoras y secuencias de codificación derivadas de la misma fuente, pero dispuestas de una manera diferente que la encontrada en la naturaleza. Un gen quimérico puede comprender secuencias de codificación derivadas de diferentes fuentes y/o secuencias reguladoras derivadas de diferentes fuentes. "Gen endógeno" se refiere a un gen nativo en su localización natural en el genoma de un organismo. Un gen "extraño" o gen "heterólogo" o "exógeno" se refiere a un gen no encontrado normalmente en el organismo hospedador, pero que se introduce en el organismo hospedador por transferencia génica. Los genes extraños pueden comprender genes nativos insertados en un organismo no nativo, o genes quiméricos. Un "transgén" es un gen que ha sido introducido en el genoma mediante un procedimiento de transformación.

45 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 pueden administrarse a una célula hospedadora aislada o a un sujeto como una composición. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 pueden administrarse a una célula hospedadora aislada o a un sujeto como una composición farmacéuticamente aceptable.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1" se refiere a una interacción proteína-proteína selectiva.

la eficacia del conmutador génico o "CE₅₀" del Compuesto 1 puede ser aproximadamente 100 µM o menos, por ejemplo, aproximadamente 75 nM, aproximadamente 50 nM, aproximadamente 25 nM, aproximadamente 15 nM, aproximadamente 10 nM, aproximadamente 9 nM, aproximadamente 8 nM, aproximadamente 7 nM, aproximadamente 6 nM, aproximadamente 5 nM, aproximadamente 4 nM, aproximadamente 3 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 0,5 nM, o menos en un ensayo de conmutador génico celular. Los ejemplos de ensayos *in vitro* para medir la expresión génica regulada por un conmutador génico se conocen bien por las personas normalmente expertas en la materia. Véase, por ejemplo, Karzenowski et al., BioTechniques 39: 191-200 (2005). la eficacia del conmutador génico de un Compuesto 2 puede ser aproximadamente de 100 µM o menos, por ejemplo, aproximadamente 75 nM, aproximadamente 50 nM, aproximadamente 25 nM, aproximadamente 15 nM, aproximadamente 10 nM, aproximadamente 9 nM, aproximadamente 8 nM, aproximadamente 7 nM, aproximadamente 6 nM, aproximadamente 5 nM, aproximadamente 4 nM, aproximadamente 3 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 0,5 nM, o menos en un ensayo de conmutador génico celular. Como se usa en el presente documento, la "CE₅₀" es la "concentración eficaz máxima media", que se refiere a la concentración del Compuesto 1 o el Compuesto 2 que induce un cambio regulado por conmutador génico en la expresión de un

polinucleótido que codifica un gen de interés que está a medio camino entre el nivel inicial de expresión y el nivel máximo de expresión después de un tiempo de exposición especificado.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1" se refiere a una secuencia de aminoácidos que se une selectivamente al Compuesto 1. En los métodos que se divulgan en el presente documento, el Compuesto 1 se une a un dominio de unión al ligando, por ejemplo, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona, que es parte de un complejo de activación de la transcripción dependiente de ligando que regula la expresión de una secuencia de polinucleótidos que codifica un gen de interés. Por lo tanto, la expresión del gen de interés está regulada de manera dependiente de un ligando (Compuesto 1).
 10 Asimismo, la expresión "dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 2" se refiere a una secuencia de aminoácidos que se une selectivamente al Compuesto 2.

15 El dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, por ejemplo, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona, puede dimerizar con otro dominio de unión al ligando, por ejemplo, un dominio de unión al ligando del receptor retinoide X, para formar un complejo proteína-proteína.

20 La expresión del gen de interés puede estar regulada por el Compuesto 1 o el Compuesto 2 de una manera de activada/inactivada que es independiente de la concentración o la dosis del Compuesto 1 o el Compuesto 2, respectivamente. La expresión del gen de interés puede estar regulada por el Compuesto 1 de una manera dependiente de la concentración (o de la dosis), es decir, existe una relación dosis-respuesta entre la concentración (o dosis) del Compuesto 1 de la divulgación y el nivel de la expresión génica del gen de interés. Véase, por ejemplo, el documento US 2009/0123441.

25 La expresión "unido operativamente" se refiere a la asociación de secuencias de polinucleótidos en un único polinucleótido de manera que la función de uno se ve afectada por el otro. Por ejemplo, un promotor está unido operativamente con una secuencia codificadora cuando es capaz de afectar a la expresión de esa secuencia de codificación (es decir, que la secuencia de codificación está bajo el control transcripcional del promotor). Las secuencias de codificación pueden unirse operativamente a las secuencias reguladoras en una orientación de sentido directo o de sentido contrario.

30 La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora aislada. una célula hospedadora "aislada" puede referirse a una célula que no está presente en un sujeto. una célula hospedadora "aislada" puede referirse a una o más células hospedadoras en un aparato de cultivo celular o en una preparación de cultivo de células.

35 La célula hospedadora puede estar dentro de un sujeto, y la célula hospedadora puede ponerse en contacto con el Compuesto 1 o el Compuesto 2 administrando una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2, o una composición de las mismas, al sujeto. La célula hospedadora puede ponerse en contacto con una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1, o una composición de las mismas, *in vitro*. La célula hospedadora puede ponerse en contacto con una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1, o una composición de las mismas, *ex vivo*. La célula hospedadora puede estar en un sujeto humano. La célula hospedadora puede estar en un sujeto animal. La célula hospedadora puede estar en un sujeto vegetal. La célula hospedadora puede estar en un sujeto de algas. La célula hospedadora puede ponerse en contacto con la Forma III cristalina del Compuesto 1, o una composición que comprende la Forma III cristalina del Compuesto 1 y uno o más excipientes.

45 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto por vía oral. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto por vía parenteral. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, intraperitoneal o intratumoral. La Forma III cristalina del Compuesto 1, o una composición de la misma, pueden administrarse a un sujeto. La Forma X amorfa del Compuesto 1, o una composición de la misma, pueden administrarse a un sujeto.

55 Además de o junto con los modos de administración anteriores, una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, se pueden añadir a los alimentos consumidos por un sujeto. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden combinarse, mezclarse, o premezclarse con el material alimenticio para proporcionar un "producto alimenticio". la expresión "material alimenticio" se usa en su sentido más amplio posible, e incluye cualquier forma, por ejemplo, sólido, emulsión, líquido, de materiales ingeribles consumidos por un animal, por ejemplo, un ser humano. Los productos alimenticios pueden formularse de manera que el sujeto tome una cantidad adecuada de una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 con su dieta. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el
 60 Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden formularse como una premezcla que se añade al material
 65

alimenticio. El producto alimenticio o premezcla puede comprender una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, y uno o más lípidos.

El dominio de unión al ligando en el conmutador génico que se une al Compuesto 1 o Compuesto 2 puede ser un dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo H o un mutante del mismo que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, respectivamente. El dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo H se puede seleccionar del grupo que consiste en un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando del receptor ubicuo, un dominio de unión al ligando del receptor-1 huérfano, un dominio de unión al ligando NER-1, un dominio de unión al ligando de la proteína-15 que interactúa con el receptor, un dominio de unión al ligando del receptor-3 del hígado X, un dominio de unión al ligando de proteína de tipo receptor de la hormona esteroide, un dominio de unión al ligando del receptor X del hígado, un dominio de unión al ligando del receptor X del hígado, un dominio de unión al ligando del receptor X farnesoide, un dominio de unión al ligando de la proteína-14 que interactúa con el receptor, y un dominio de unión al ligando del receptor de farnesol o un mutante del mismo que se une al Compuesto 1.

El dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo H puede ser un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona o un mutante del mismo que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2. El dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona puede seleccionarse del grupo que consiste en un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de Artrópodos, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de Lepidópteros, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de Dípteros, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de Ortópteros, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de Homópteros y un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de Hemípteros, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del gusano de las yemas del abeto *Choristoneura fumiferana*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del escarabajo *Tenebrio molitor*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de *Manduca sexta*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de *Heliothis virescens*, un dominio de unión al ligando del mosquito *Chironomus tentans*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la polilla de seda *Bombyx mori*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la mariposa marrón de la zarza *Bicyclus anynana*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la mariposa del castaño de Indias *Junonia coenia*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del mosquito *Aedes aegypti*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la moscarda *Lucilia capitata*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del moscardón *Lucilia cuprina*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del moscardón *Calliphora vicina*, un dominio de unión al ligando de la mosca de la fruta del Mediterráneo *Ceratitis capitata*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de la langosta *Locusta migratoria*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del áfido *Myzus persicae*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del cangrejo violinista *Celaca pugilator*, un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona de la garrapata *Amblyomma americanum*, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de la mosca blanca *Barnesia argentifoli*, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del saltahojas *Nephtetix cincticeps*, o un mutante de los mismos que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2. el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona puede ser un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del gusano de las yemas del abeto *Choristoneura fumiferana*, para el cual la secuencia de aminoácidos es:

Leu Thr Ala Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala Arg Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu Ser Asp Thr Pro Phe Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val Gln Leu Ile Val Glu Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys Ile Ser Gln Pro Asp Gln Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val Met Met Leu Arg Val Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Val (position 107) Leu Phe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Tyr (position 127) Val Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Phe Ser Asp Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu Glu Ile Gln Arg Tyr Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn Gln Leu Ser Gly Ser Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu Ser Ile Leu Ser Glu Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met Cys Ile Ser Leu Lys Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val (SEQ ID NO: 1), que se muestra también como SEQ NO: 1 en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2006/ 0100416 A1.

el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona puede ser un mutante del dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona del gusano de las yemas del abeto *Choristoneura fumiferana* que se une al Compuesto 1.

Los dominios de unión al ligando del receptor de ecdisona adecuados incluyen los que se divulgan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. números 7.935.510; 7.919.269; 7.563.879; y en la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2006/0100416 A1.

el conmutador génico puede comprender un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2. el dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede ser un dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo B. El dominio de unión al ligando del receptor nuclear del Grupo B se puede seleccionar del grupo que consiste en un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide, un dominio de unión al ligando de la proteína que se une a la región H-2 II, un dominio de unión al ligando 1 corregulador del receptor nuclear, un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo, un dominio de unión al ligando del receptor nuclear 2C1, y un dominio de unión al ligando del factor 1 coriónico. Un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al

ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede no ser un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona.

5 el dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de un vertebrado. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico es un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de *Homo sapiens*. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico puede ser una isoforma α del receptor X retinoico. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico puede ser una isoforma β del receptor X retinoico. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico puede ser una isoforma γ del receptor X retinoico.

15 El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de un invertebrado. El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrado puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de *Locusta migratoria*.

El dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrado puede ser un dominio no de Lepidópteros, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico no de Dípteros.

20 El dominio de unión al ligando del receptor retinoico puede ser un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de vertebrados, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrados, un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo o un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico.

25 el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende dos fragmentos de polipéptido, en donde el primer fragmento de polipéptido proviene de un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de vertebrados, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrados, o un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo; y el segundo fragmento de polipéptido proviene de un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de vertebrados diferente, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoico de invertebrados diferente, o un dominio de unión al ligando de la proteína ultraespiráculo diferente.

30 el dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede ser uno que se divulga en la patente de Estados Unidos N.º 7.531.326.

35 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 1-6, hélices 1-7, hélices 1-8, hélices 1-9, hélices 1-10, hélices 1-11 o hélices 1-12 de una primera especie de receptor X retinoico; y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 7-12, hélices 8-12, hélices 9-12, hélices 10-12, hélices 11-12, hélice 12, o dominio F de una segunda especie de receptor X retinoico, respectivamente.

40 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-6 de una primera especie RXR de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 7-12 de una segunda especie de receptor X retinoico.

45 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-7 de una primera especie del receptor X retinoico de acuerdo con la divulgación, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 8-12 de una segunda especie del receptor X retinoico.

50 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-8 de una primera especie del receptor X retinoico, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 9-12 de una segunda especie del receptor X retinoico.

55 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-9 de una primera especie del receptor X retinoico, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 10-12 de una segunda especie del receptor X retinoico.

60 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-10 de una primera especie del receptor X retinoico, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico comprende las hélices 11-12 de una segunda especie del receptor X retinoico.

65 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoico quimérico puede comprender las hélices 1-11 de una primera especie de receptor X retinoico, y el segundo fragmento de polipéptido

del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende la hélice 12 de una segunda especie de receptor X retinoide.

5 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico puede comprender las hélices 1-12 de una primera especie de receptor X retinoide, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende un dominio F de una segunda especie de receptor X retinoide.

10 El primer fragmento de polipéptido en el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico es la secuencia del receptor X retinoide humano, y el segundo fragmento de polipéptido en el dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico es la secuencia del receptor X retinoide de invertebrados. La secuencia del receptor X retinoide de invertebrados puede ser la secuencia del receptor X retinoide de *Locusta migratoria*.

15 El primer fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico puede comprender las hélices 1-8 de un receptor X retinoide humano, y el segundo fragmento de polipéptido del dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico comprende las hélices 9-12 del receptor X retinoide de *Locusta migratoria*.

20 El conmutador génico comprende, además, un dominio de unión a ADN ("DBD"). El DBD se selecciona del grupo que consiste en un DBD de GAL4, un DBD de LexA, un DBD del factor de transcripción, un BDB de un miembro de la superfamilia del receptor nuclear de la hormona esteroide/tiroidea, un DBD de LacZ bacteriano y un DBD de levadura.

25 El conmutador génico comprende, además, un dominio de transactivación ("TD"). El dominio de transactivación se puede seleccionar del grupo que consiste en un TD de VP16, un TD de GAL4, un TD de NF-κB, un TD de BP64 y un TD ácido de B42.

30 un dominio de unión a ADN, el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, y un dominio de transactivación pueden ser codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en el mismo polinucleótido.

35 un dominio de unión a ADN, un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1, y un dominio de transactivación pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una o más secuencias de polinucleótidos separadas.

40 un dominio de unión a ADN, un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, y un dominio de transactivación pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en dos secuencias de polinucleótidos separadas.

45 Un dominio de unión a ADN y un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótidos, y un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 y un dominio de transactivación pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótidos.

50 Un dominio de unión a ADN y un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una primera secuencia de polinucleótidos, y un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2 y un dominio de transactivación pueden estar codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una segunda secuencia de polinucleótidos.

55 Cuando uno o más de los dominios de unión a ADN, un dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, y un dominio de transactivación están codificados por secuencias de polinucleótidos que están contenidas en una o más secuencias de polinucleótidos separadas, entonces la una o más secuencias de polinucleótidos separadas están unidas de manera operativa a uno o más promotores separados. La una o más secuencias de polinucleótidos separadas se pueden unir operativamente a uno o más elementos potenciadores separados. El o los promotores y/o los potenciadores pueden ser constitutivamente activos. El o los promotores y/o los potenciadores pueden ser promotores y/o potenciadores específicos de tejido.

60 El conmutador génico puede comprender un dominio de unión a ADN, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona y un dominio de transactivación.

65

El conmutador génico puede comprender un dominio de unión a ADN, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando de receptor X retinoide y un dominio de transactivación.

5 El conmutador génico puede comprender un dominio de unión a ADN, un dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide de vertebrado/invertebrado, y un dominio de transactivación.

10 El conmutador génico comprende un dominio de unión a ADN de GAL4, un dominio de unión al ligando de receptor de ecdisona de *Choristoneura fumiferana* que está diseñado para contener las mutaciones V107I e Y127E de la secuencia del receptor de ecdisona de *Choristoneura fumifrana* expuesta en la SEQ ID NO: 1, un dominio de unión al ligando del receptor X retinoide quimérico de *Homo sapiens/Locusta migratoria* y un dominio de transactivación VP16.

15 El término "V107I" significa que el resto del aminoácido valina en la posición 107 en la SEQ ID NO: 1 se cambia a isoleucina. El término "Y127E" significa que el resto del aminoácido tirosina en la posición 127 en la SEQ ID NO: 1 se cambia a glutamato.

20 La célula hospedadora puede comprender además un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico. Un promotor que se une al complejo conmutador génico está unido operativamente al polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico.

25 El polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico puede estar contenido en el mismo polinucleótido como un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio de unión a ADN, el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, y un dominio de transactivación. Tales construcciones se divulgan, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0123441.

30 El polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por el conmutador génico puede estar contenido en un polinucleótido diferente que un polinucleótido que codifica uno o más de un dominio de unión a ADN, el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, un dominio de unión al ligando que se dimeriza con el dominio de unión al ligando que se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2, y un dominio de transactivación.

35 El conmutador génico puede ser más sensible al Compuesto 1 o al Compuesto 2 que a una hormona esteroidea. El conmutador génico puede ser más sensible al Compuesto 1 que a otro compuesto de diacilhidrazina (incluyendo el Compuesto 2). El conmutador génico puede ser más sensible al Compuesto 2 que a otro compuesto de diacilhidrazina (incluyendo el Compuesto 1).

40 La sensibilidad de un conmutador génico al Compuesto 1 o al Compuesto 2, con respecto a otro ligando, se puede determinar fácilmente en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo *in vitro* que emplea un gen indicador, tal como luciferasa de luciérnaga. Los ejemplos de tales ensayos *in vitro* se conocen bien por las personas normalmente expertas en la técnica. Véase, por ejemplo, Karzenowski et al., BioTechniques 39: 191-200 (2005).

45 El polinucleótido que codifica el conmutador génico puede estar contenido en un vector. El vector puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en un plásmido, un vector de expresión, un replicón, un vector de fago, un cósmido, un vector vírico, un liposoma, un lípido cargado eléctricamente (por ejemplo, una citofectina), un complejo de ADN-proteína y un biopolímero.

50 El vector puede ser un vector retrovírico. El vector puede seleccionarse del grupo que consiste en un vector vírico adenoasociado, un vector del virus de la viruela, un vector de baculovirus, un vector vírico de vaccinia, un vector del herpes simple, un vector del virus de Epstein-Barr, un vector adenovírico, un vector de geminivirus, y un vector de caulimovirus.

55 La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora procarionta. La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora eucariota.

60 La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora de vertebrado. La célula hospedadora puede ser una célula hospedadora de invertebrado.

La célula hospedadora puede seleccionarse del grupo que consiste en una célula bacteriana, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula de nematodo, una célula de insecto, una célula de pez, una célula vegetal, una célula de ave, una célula de alga, una célula animal, y una célula de mamífero.

65 La célula hospedadora puede seleccionarse del grupo que consiste en una célula de pez cebra, una célula de pollo, una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de

perro, una célula bovina, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de simio, una célula de mono, una célula de chimpancé, y una célula humana.

5 La célula hospedadora se selecciona del grupo que consiste en una célula de *Aspergillus*, una célula de *Trichoderma*, una célula de *Saccharomyces*, una célula de *Pichia*, una célula de *Candida*, una célula de *Hansenula*.

10 La célula hospedadora se puede seleccionar del grupo que consiste en una célula de *Synechocystis*, una célula de *Synechococcus*, una célula de *Salmonella*, una célula de *Bacillus*, una célula de *Acinetobacter*, una célula de *Rhodococcus*, una célula de *Streptomyces*, una célula de *Escherichia*, una célula de *Pseudomonas*, una célula de *Methylomonas*, una célula de *Methylobacter*, una célula de *Alcaligenes*, una célula de *Synechocystis*, una célula de *Anabaena*, una célula de *Thiobacillus*, una célula de *Methanobacterium* y una célula de *Klebsiella*.

15 La célula hospedadora se selecciona del grupo que consiste en una célula de manzana, una célula de *Arabidopsis*, una célula de Bajra, una célula de plátano, una célula de cebada, una célula de frijol, una célula de remolacha, una célula de judía mungo, una célula de garbanzo, una célula de chile, una célula de pepino, una célula de berenjena, una célula haba, una célula de maíz, una célula de melón, una célula de mijo, una célula de frijol mungo, una célula de avena, una célula de quingombó, una célula de *Panicum*, una célula de papaya, una célula de cacahuete, una célula de guisante, una célula de pimienta, una célula de chicaro, una célula de piña, una célula de *Phaseolus*, una célula de patata, una célula de calabaza, una célula de arroz, una célula de sorgo, una célula de soja, una célula de zapallo, una célula de la caña de azúcar, una célula de remolacha azucarera, una célula de girasol, una célula de batata, una célula de té, una célula de tomate, una célula de tabaco, una célula de la sandía, una célula de champiñón, y una célula de trigo.

20 La célula hospedadora puede seleccionarse del grupo que consiste en una célula de hámster, una célula de ratón, una célula de rata, una célula de conejo, una célula de gato, una célula de perro, una célula bovina, una célula de cabra, una célula de vaca, una célula de cerdo, una célula de caballo, una célula de oveja, una célula de mono, una célula de chimpancé, y una célula humana.

30 La transformación de células hospedadoras es bien conocida en la técnica y se puede lograr mediante una diversidad de métodos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, electroporación, infección vírica, transfección de plásmido (o vector), transfección mediada por un vector no vírico, transformación mediada por *Agrobacterium*, bombardeo de partículas y similares. La expresión de productos génicos deseados implica cultivar las células hospedadoras transformadas bajo condiciones adecuadas y la inducción de la expresión de genes transformados. Las condiciones de cultivo y los protocolos de expresión génica en células procariontes y eucariotas se conocen bien en la técnica. Las células pueden ser recogidas y los productos génicos aislarse de acuerdo con protocolos específicos para el producto génico.

40 Además, se puede elegir una célula hospedadora que modula la expresión del polinucleótido insertado, o modifica y procesa el producto del polipéptido en la forma específica deseada. Las diferentes células hospedadoras tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento de la traducción y posterior a la traducción y la modificación (por ejemplo, glicosilación, escisión (por ejemplo, de la secuencia señal)) de las proteínas. Las líneas celulares o sistemas hospedadores adecuados se pueden elegir para asegurar la modificación y el procesamiento deseados de la proteína extraña expresada. Por ejemplo, la expresión en un sistema bacteriano se puede utilizar para producir un producto de proteína de núcleo no glucosilado. Sin embargo, un polipéptido expresado en bacterias no puede plegarse adecuadamente. La expresión en levaduras puede producir un producto glucosilado. La expresión en células eucariotas puede aumentar la probabilidad de glicosilación "nativa" y el plegamiento de una proteína heteróloga. Por otra parte, la expresión en células de mamífero puede proporcionar una herramienta para reconstituir o constituir, la actividad del polipéptido. Asimismo, los diferentes sistemas de expresión de vector/hospedador pueden afectar las reacciones de procesamiento, tales como escisiones proteolíticas, en un grado diferente.

50 la célula hospedadora comprende dos o más conmutadores génicos ortogonales. Se dice que dos o más sistemas de regulación génica individualmente operables son "ortogonales" cuando (a) la modulación de cada uno de los conmutadores génicos dados por su respectivo ligando da como resultado un cambio medible en la magnitud de la expresión génica que está regulada por ese conmutador génico; y (b) el cambio es estadística y significativamente diferente del cambio en la expresión de todos los otros conmutadores génicos que se encuentran en la célula hospedadora. La regulación de cada sistema de conmutador génico operable individualmente puede efectuar un cambio en la expresión génica al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 70 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces o 500 veces mayor que todos los otros conmutadores génicos operables en la célula hospedadora. Los ejemplos no limitantes de sistemas de conmutadores génicos ortogonales se exponen en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US 2002/0110861 A1.

65 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse al sujeto para tratar el cáncer en el sujeto, por ejemplo, un cáncer seleccionado del grupo que consiste en mielodisplasia, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovarios, cáncer de cerebro, carcinoma primario de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón

no microcítico, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, carcinoma de vejiga, carcinoma de páncreas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinooma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, sarcoma de partes blandas, mesotelioma, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria, y retinoblastoma y similares.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, se puede administrar a un sujeto para tratar un trastorno relacionado con el metabolismo en el sujeto, por ejemplo, un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I, diabetes tipo II, MODY y diabetes gestacional), obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, enfermedad ateromatosa, hipertensión, enfermedad cardíaca (que incluye, aunque sin limitaciones, arteriopatía de coronarias, apoplejía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia coronaria y presión arterial alta), hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico X (o síndrome X, o síndrome de resistencia a la insulina, o síndrome de Reaven, o el síndrome de riesgo cardiovascular metabólico), hipertensión, fatiga crónica, envejecimiento acelerado, enfermedad degenerativa, deficiencias endocrinas del envejecimiento, gangliosidosis G_{m1}, enfermedad de Morquio-B, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, fucosidosis, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (por ejemplo, enfermedad de almacenamiento de glucógeno), trastornos del metabolismo de los aminoácidos (por ejemplo, fenilcetonuria, enfermedad urinaria del sirope de arce, acidemia glutárica de tipo 1), trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos (por ejemplo, alcaptonuria), trastornos de la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo mitocondrial (por ejemplo, deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media), trastornos de metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente), trastornos del metabolismo de purina o pirimidina (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan), trastornos del metabolismo de los esteroides (por ejemplo, hiperplasia adrenal congénita), trastornos de la función mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Kearns-Sayre), y trastornos de la función de los peroxisomas (por ejemplo, síndrome de Zellweger).

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse al sujeto para tratar la enfermedad renal en el sujeto. La enfermedad renal puede ser insuficiencia renal. La enfermedad renal puede ser insuficiencia renal crónica.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar la anemia en el sujeto. La anemia puede ser anemia asociada con enfermedad renal, por ejemplo, insuficiencia renal o insuficiencia renal crónica. La anemia puede estar asociada con el tratamiento contra el cáncer con, por ejemplo, uno o más agentes quimioterapéuticos. La anemia puede estar asociada con la edad avanzada. La anemia puede estar asociada con deterioro de la función pulmonar. La anemia puede estar asociada con mielodisplasia. La anemia está asociada con radioterapia. La anemia puede estar asociada con una enfermedad crítica. La anemia puede estar asociada con enfermedad cardíaca. La anemia puede no ser una enfermedad cardíaca. Los tipos no limitativos de "enfermedad cardíaca" son insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia, insuficiencia cardíaca isquémica, patología cardíaca hipertensiva, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y eventos cardíacos isquémicos, por ejemplo, infarto de miocardio, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias, ruptura miocárdica, pericarditis, choque cardiogénico, trombosis, embolia, aterosclerosis y estenosis arterial.

La una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno autoinmunitario en el sujeto, por ejemplo, un trastorno autoinmunitario seleccionado del grupo que consiste en hepatitis crónica autoinmunitaria activa asociada a Aclorhidria, Encefalomiелitis diseminada aguda, Leucoencefalitis hemorrágica aguda, Enfermedad de Addison, Gammaglobulinemia, Agammaglobulinemia, Alopecia areata, Esclerosis lateral amiotrófica, Espondilitis anquilosante, Nefritis anti-GBM/TBM, Síndrome antifosfolípido, Síndrome antisintetasa, Artritis, Alergia atópica, Dermatitis atópica, Anemia aplásica, Cardiomiopatía autoinmunitaria, Anemia hemolítica autoinmunitaria, Hepatitis autoinmunitaria, Enfermedad autoinmunitaria del oído interno, Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, Neuropatía periférica autoinmunitaria, Pancreatitis autoinmunitaria, Síndrome autoinmunitario poliendocrino Tipos I, II, y III, Dermatitis autoinmunitaria por progesterona, Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, Uveítis autoinmunitaria, Enfermedad de Balo/esclerosis concéntrica de Balo, Síndrome de Bechet, Enfermedad de Berger, Encefalitis de Bickerstaff, Síndrome de Blau, Pénfigo ampolloso, Enfermedad de Castleman, Síndrome de disfunción inmunitaria y fatiga crónica, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Ostiomielitis multifocal recurrente crónica, Síndrome de Churg-Strauss, Penfigoide cicatricial, Enfermedad celíaca, Síndrome de Cogan, Enfermedad por crioglobulinas, Deficiencia del componente 2 del complemento, Arteritis craneal, Síndrome de CREST, Enfermedad de Crohn, Síndrome de Cushing, Angiitis leucocitoclástica cutánea, Enfermedad de Dego, Dermatitis herpetiforme, Dermatomiositis, Diabetes mellitus tipo 1, Esclerosis sistémica cutánea difusa, Síndrome de Dressler, Lupus eritematoso discoide, eczema, Artritis

relacionada con entesitis, Fascitis eosinófila, Epidermolisis ampollosa adquirida, Eritema nudoso, Crioglobulinemia mixta esencial, Síndrome de Evan, Fibrodisplasia osificante progresiva, Fibromiositis, Alveolitis fibrosante, Gastritis, Penfigoide gastrointestinal, Arteritis de células gigantes, Síndrome de Goodpasture, Enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), Encefalitis de Hashimoto, Tiroiditis de Hashimoto, Anemia hemolítica, Púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestacional, Síndrome de Hughes (o síndrome antifosfolípido), Hipogammaglobulinemia, Enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, Fibrosis pulmonar idiopática, Púrpura trombocitopénica idiopática, Nefropatía por IgA (o enfermedad de Berger), Miositis por cuerpos de inclusión, Polineuropatía desmielinizante, Artritis idiopática juvenil, Artritis reumatoide juvenil, Síndrome miasténico de Lambert-Eaton, Vasculitis leucocitoclástica, Liquen plano, Liquen escleroso, Enfermedad de IgA lineal (LAD), Enfermedad de Lou Gehrig, Hepatitis lupoide, Lupus eritematoso, Síndrome de Majeed, Enfermedad de Ménière, Poliangiitis microscópica, Síndrome de Miller-Fisher, Enfermedad del tejido conectivo mixto, Enfermedad de Mucha-Habermann, Síndrome de Muckle-Wells, Mieloma múltiple, Miastenia grave, Miositis, Narcolepsia, Neuromielitis óptica (también enfermedad de Devic), Penfigoide cicatricial ocular, Tiroiditis de Ord, Reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunes asociados con Streptococcus), Degeneración cerebelosa paraneoplásica, Degeneración cerebelosa paraneoplásica, Síndrome de Parry Romberg, Síndrome de Parsonage-Turner, Pars planitis, Pénfigo, Pénfigo vulgar, Anemia perniciosa, Encefalomielitis perivenosa, Síndrome de POEMS, Poliarteritis nodosa, Polimialgia reumática, Polimiositis, Cirrosis biliar primaria, Psoriasis, Artritis psoriásica, Pioderma gangrenoso, Aplasia pura de células rojas, Encefalitis de Rasmussen, Fenómeno de Raynaud, Policondritis recurrente, Síndrome de Reiter, Fibrosis retroperitoneal, Artritis reumatoide, Fiebre reumatoide, Síndrome de Schmidt, Síndrome de Schnitzler, Escleritis, Síndrome de Sjögren, Espondiloartropatía, Síndrome de la sangre pegajosa, Enfermedad de Still, Endocarditis bacteriana subaguda (SBE), Síndrome de Susac, Síndrome de Sweet, Corea de Sydenham, Oftalmía simpática, Arteritis de Takayasu, Arteritis temporal, Síndrome de Tolosa-Hunt, Mielitis transversal, Colitis ulcerosa, Enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo, Espondiloartropatía indiferenciada, Vasculitis, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Wilson y síndrome de Wiskott-Aldrich.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno ocular en el sujeto, por ejemplo, un trastorno ocular seleccionado del grupo que consiste en glaucoma incluyendo glaucoma de ángulo abierto (por ejemplo, glaucoma de ángulo abierto primario, Glaucoma pigmentario y Glaucoma exfoliativo, Glaucoma por tensión baja), Glaucoma de ángulo cerrado (también conocido clínicamente como glaucoma de ángulo cerrado, Glaucoma de ángulo estrecho, Glaucoma de bloqueo pupilar y glaucoma de bloqueo ciliar) (por ejemplo, Glaucoma agudo de ángulo cerrado, y Glaucoma crónico de ángulo cerrado), Glaucoma anirídico, Glaucoma congénito, Glaucoma juvenil, Glaucoma inducido por cristalino, Glaucoma neovascular (por ejemplo, usando vectores compuestos por señuelo del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), Factor de crecimiento derivado de pigmento (PDGF), Endostatina, Angiostatina o angiopoyetina-1), Glaucoma postraumático, Glaucoma inducido por esteroides, Glaucoma por síndrome de Sturge-Weber y Glaucoma inducido por uveítis, Retinopatía diabética (por ejemplo, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, Endostatina, Angiostatina o angiopoyetina-1), degeneración macular (por ejemplo, vectores compuestos por señuelo de VEGF, PDGF, Endostatina, Angiostatina, Angiopoyetina-1, miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP), degeneración macular (por ejemplo, usando vectores compuestos por señuelo de VEGF, PDGF, Endostatina, Angiostatina, Angiopoyetina-1, miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP), neovascularización coroidea, (por ejemplo, usando vectores de compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, Endostatina, Angiostatina, o angiopoyetina-1), exudación vascular, y/o edema de retina, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis fúngica, conjuntivitis vírica, uveítis, precipitados queráticos, edema macular, (por ejemplo, usando vectores compuestos de señuelo de VEGF, PDGF, Endostatina, Angiostatina, o angiopoyetina-1), respuesta a la inflamación después de la implantación de la lente intraocular, síndromes de uveítis (por ejemplo, iridociclitis crónica o endoftalmitis crónica), vasculitis retiniana (por ejemplo, como se ve en la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, poliarteritis nodosa, Granulomatosis de Wegener, arteritis temporal, enfermedad de Adamantiades-Behcet, policondritis recurrente de Sjorgen, y espondilitis asociada a HLA-B27), sarcoidosis, enfermedad de Eales, necrosis retiniana aguda, síndrome de Vogt Koyanaki Harada, toxoplasmosis ocular, retinopatía de radiación, vitroretinopatía proliferativa, endoftalmitis, glaucomas oculares (por ejemplo, glaucomas inflamatorios), neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, vectores compuestos de la unidad 4 de la NADH deshidrogenasa alotópica), orbitopatía asociada a tiroides, pseudotumor orbitario, síndrome de dispersión pigmentaria (glaucoma pigmentario), escleritis, coroidopatías por epiescleritis (por ejemplo, síndromes de "punto blanco", incluyendo, aunque no de forma limitativa, placoide posterior multifocal agudo), retinopatías (por ejemplo, edema macular cistoide, coroidopatía serosa central y síndrome de presunta histoplasmosis ocular (por ejemplo, vectores compuestos por factor neurotrópico derivado de la glía, periferina-2)), enfermedad vascular de la retina (por ejemplo, retinopatía diabética, enfermedad de Coat y macroaneurisma arterial de la retina), oclusiones arteriales retinianas, oclusiones de las venas retinales, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa (por ejemplo, los vectores formados por la proteína específica del pigmento de la retina de 65 kDa), vitreoretinopatía exudativa familiar (FEVR), vasculopatía coroidea idiopática polipoidea, membranas maculares epirretinianas y cataratas.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno de la sangre en el sujeto, por ejemplo, un trastorno de la sangre seleccionado del grupo que consiste en un trastorno de la sangre seleccionado del grupo que consiste en anemia, hemorragias y trastornos relacionados con la coagulación (por ejemplo, coagulación intravascular

diseminada (DIC), hemofilia, púrpura de Henoch-Schonlien, telangiectasia hemorrágica hereditaria, trombocitopenia (ITP, TTP), trombofilia, enfermedad de Von Willebrand), leucemias (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica), linfomas (por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin), trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, mielofibrosis, policitemia vera, trombocitemia), trastornos de células plasmáticas (por ejemplo, macroglobulinemia, gammopatías monoclonales de significado indeterminado, mieloma múltiple), trastornos del bazo, trastornos de los glóbulos blancos (por ejemplo, trastorno de basófilos, trastorno de eosinófilos, linfocitopenia, trastornos de los monocitos, neutropenia, leucocitosis neutrófila), trombosis, trombosis venosa profunda (DVT), hemocromatosis, menorragia, anemia de células falciformes, y talasemia.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno neurológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Huntington, ataxia de Fredrich, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad por Cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal (FTD), atrofia multisistémica (MSA), parálisis supranuclear progresiva, y trastornos del movimiento (incluyendo ataxia, parálisis cerebral, coreoatetosis, distonía, síndrome de Tourette, ictericia nuclear) y trastornos del temblor y leucodistrofias (incluyendo adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher), lipofuscinosis neuronal ceroides, ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, alfa-sinucleinopatía (por ejemplo, enfermedad por Cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, enfermedad de Hallervorden-Spatz, o demencia frontotemporal), enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPCD), ataxia espinocerebelosa de tipo 1, tipo 2 y tipo 3, y atrofia dentatorubral palidoluisiana (DRLPA).

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno pulmonar en el sujeto, por ejemplo, un trastorno pulmonar seleccionado del grupo que consiste en asma, atelectasia, bronquitis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfisema, Cáncer de pulmón, mesotelioma, neumonía, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, aspergilosis invasiva aguda, bronquiectasia, bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BOOP), neumonía eosinófila, neumonía necrotizante, efusión pleural, neumoconiosis, neumotórax, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, malformación arteriovenosa pulmonar, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, histiocitosis pulmonar X (granuloma eosinófilo), hipertensión pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, fibrosis por radiación, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), síndrome de dificultad respiratoria infantil, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, proteinosis pulmonar alveolar, sinusitis, amigdalitis, otitis media, faringitis, laringitis, hamartoma pulmonar, secuestro pulmonar, malformación adenomatoide quística congénita (CCAM) y fibrosis quística.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un trastorno reumatológico en el sujeto, por ejemplo, un trastorno reumatológico seleccionado del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, arteritis necrotizante sistémica, venulitis cutánea necrotizante, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, fenómeno de Raynaud, Síndrome de Reiter, artritis, Artritis psoriásica, espondiloartropatías seronegativas, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, y espondilitis anquilosante.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en enfermedades fúngicas tales como dermatofitosis (por ejemplo, tricofitosis, tiña o infecciones por tiña), pie de atleta, paroniquia, pitiriasis versicolor, eritrasma, intertrigo, dermatitis del pañal por hongos, vulvitis por candida, balanitis por candida, otitis externa, candidiasis (cutánea y mucocutánea), mucocandidiasis crónica (por ejemplo, aftas y candidiasis vaginal), criptococosis, geotricosis, tricosporosis, aspergilosis, peniciliosis, fusariosis, zigomicosis, esporotricosis, cromomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, pseudallesqueriosis, micetoma, queratitis micótica, otomicosis, neumocistosis y fungemia, infecciones por *Acinetobacter*, actinomicosis, enfermedad del sueño africana, sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), amebiasis, anaplasmosis, ántrax, infección por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre hemorrágica argentina, ascariasis, aspergilosis, infección por astrovirus, babesiosis, infección por *Bacillus cereus*, neumonía bacteriana, vaginosis bacteriana (BV), infección por *Bacteroides*, balantidiasis, infección por *Baylisascaris*, infección por el virus BK, piedra negra, infección por *Blastocystis hominis*, infección por *Borrelia*, botulismo (y botulismo infantil), fiebre hemorrágica brasileña, brucelosis, infección por *Burkholderia*, úlcera de Buruli, infección por Calicivirus (norovirus y Sapovirus), candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, celulitis, enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), chancroide, varicela, clamidia, cólera, cromoblastomicosis, clonorquiasis, *Clostridium difficile*, coccidioidomicosis, fiebre por garrapatas de Colorado (CTF), resfriado común (rinofaringitis vírica aguda; coriza aguda), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), criptococosis, criptosporidiosis, huevos de larva migrans (CLM), fiebre del dengue, dientamoebiasis, difteria, difilobotriasis, difilobotriasis, dracunculiasis, fiebre hemorrágica del Ébola, equinococosis, Eriquiosis, enterobiasis (infección por oxiuros), infección por *Enterococcus*,

5 infección por enterovirus, tífus epidémico, eritema infeccioso, exantema súbito, fasciolopsiasis, fasciolosis, insomnio familiar fatal (FFI), filariasis, infección por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), geotricosis, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), giardiasis ocasionada por *Giardia*, gnatostomiasis, gonorrea, granuloma inguinal (Donovanosis), infección por estreptococos del Grupo A, infección por estreptococos del Grupo B, *Haemophilus influenzae*, enfermedad de las manos, pies y boca (HFMD), síndrome de hantavirus pulmonar (HPS), infección por *Helicobacter pylori*, síndrome urémico (HUS), fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS), Hepatitis A, B, C, D, E, herpes simple, histoplasmosis, infección por anquilostoma, infección por bocavirus n, erliquiosis humana por *Ehrlichia ewingii*, anaplasmosis granulocítica humana (HGA), anaplasmosis granulocítica humana (HGA), erliquiosis monocítica humana, virus del papiloma humano (HPV), infección por virus paragripal humano, himenolepiasis, mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr (mono), influenza (gripe), isosporiasis, enfermedad de Kawasaki, queratitis, infección por *Kingella kingae*, Kuru, fiebre de Lassa, legionelosis (enfermedad del legionario), legionelosis (fiebre de Pontiac), leishmaniasis, lepra, leptospirosis, listeriosis, enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme), filariasis linfática (elefantiasis), coriomeningitis linfocítica, Malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo (MHF), sarampión, melioidosis (enfermedad de Whitmore), Meningitis, enfermedad meningocócica, metagonimiasis, microsporidiosis, molusco contagioso (MC), paperas, tífus murino (tífus endémico), neumonía por micoplasma, micetoma, miasis, conjuntivitis neonatal (oftalmía neonatal), nueva enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD, nvCJD), nocardiosis, oncocercosis (ceguera de los ríos), paracoccidiodomicosis (blastomicosis sudamericana), paragonimiasis, pasteurellosis, Pediculosis capitis (piojos de la cabeza), pediculosis corporis (piojos del cuerpo), pediculosis pubis (piojos del pubis, ladillas), enfermedad inflamatoria pélvica (PID), pertusis (tosferina), peste, infección neumocócica, neumonía por *Pneumocystis* (PCP), neumonía, poliomiелitis, poliomiелitis, infección por *Prevotella*, meningoencefalitis amebiana primaria (PAM), leucoencefalopatía multifocal progresiva, psitacosis, fiebre Q, rabia, fiebre por mordedura de rata, infección por el virus sincitial respiratorio, rinosporidiosis, infección por inoivirus, infección por rickettsia, rickettsiosis pustulosa, fiebre del Valle del Rift (RVF), fiebre de las Montañas Rocosas (RMSF), infección por rotavirus, rubéola, salmonelosis, SARS (síndrome respiratorio agudo grave), sarna, esquistosomiasis, septicemia, sigelosis (disentería bacilar), herpes (herpes zóster), virus de la viruela (viruela), esporotricosis, envenenamiento alimenticio por estafilococos, infecciones por estafilococos, strongiloidiasis, sífilis, teniasis, tétanos (trismo), tiña de la barba (foliculitis), tiña de la cabeza (tiña del cuero cabelludo), tiña del cuerpo (tiña del cuerpo), tiña inguinal (tiña inguinal), tiña de la mano (tiña de la mano), tiña negra, tiña ungueal (onicomicosis), tiña versicolor (pitiriasis versicolor), toxocariasis (larva migrans visceral (VLM)), toxoplasmosis, triquinosis, tricomoniasis, tricuriasis (infección por triquinosis), tuberculosis, tularemia, infección por *Ureaplasma urealyticum*, encefalitis equina venezolana, fiebre hemorrágica venezolana, neumonía vírica, fiebre del Nilo Occidental, piedra blanca (tiña blanca), infección por *Yersinia pseudotuberculosis*, yersiniosis, fiebre amarilla y cigomicosis.

35 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar un angioedema en el sujeto. el angioedema es angioedema hereditario.

40 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, dolencia o trastorno seleccionado del grupo que consiste en septicemia, hipercoagulabilidad, disfunción pulmonar, hipoxemia, pancreatitis hemorrágica, infarto de miocardio, trasplante de pulmón, traumatismo, lesiones térmicas y exudación vascular en el sujeto.

45 Una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, dolencia o trastorno en el que la inhibición de la calicreína proporciona un efecto terapéuticamente beneficioso. Los ejemplos de tales enfermedades, dolencias o trastornos incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades, afecciones o trastornos del sistema de contacto. Véase, por ejemplo, Shariat-Madar et al., *Innate Immunity*, vol. 10, n.º 1,3-13 (2004) y Frick, et al., *EMBO J.*, (2006) 25, 5569 - 5578 (2006). Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, dolencia o trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterotrombosis, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn), exudación vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda e inflamación mediada por la bradicinina en el sujeto.

55 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, dolencia o trastorno en el que la inhibición del receptor B2 de la bradicinina proporciona un efecto terapéuticamente beneficioso. Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, dolencia o trastorno seleccionado del grupo que consiste en glomeruloesclerosis, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, exudación vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, dolor, inflamación, traumatismo, quemaduras, choque, alergia y enfermedades cardiovasculares en el sujeto.

65 Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad infecciosa en el sujeto, por ejemplo, una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad respiratoria bovina, enfermedad respiratoria porcina, gripe aviar, bronquitis infecciosa aviar, encefalopatía esponjiforme bovina, leishmaniasis canina,

enfermedad de desgaste crónica, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, fiebre porcina clásica, Equinococos, neumonía enzoótica, FIP, enfermedad de pies y boca, Jaagsiekte, Maedi-Visna, Mastitis en animales, Microsporium canis, Orf (enfermedad animal), peste de los pequeños rumiantes, enfermedades Pox, enfermedad de pico y plumas en psitácidos, rabia, fiebre mediterránea (brucelosis) o enfermedad de Bang o fiebre ondulante, fiebre de Malta, aborto contagioso, aborto epizootico, intoxicación alimentaria por Salmonella, paratífosis entérica, disentería bacilar, pseudotuberculosis, peste, fiebre pestilente, tuberculosis, vibrios, enfermedad de los círculos, enfermedad de Weil (leptospirosis) o fiebre canícola, ictericia hemorrágica (icterohemorragia por Leptospira), fiebre del trabajador lácteo (L. hardjo), fiebre recurrente, fiebre recurrente transmitida por garrapatas, fiebre por espiroquetas, fiebre del vagabundo, fiebre del hambre, artritis de Lyme, síndrome de Bannworth (enfermedad de la cal), meningopolineuritis transmitida por garrapatas, eritema crónico migratorio, Vibriosis, Colibacteriosis, colitoxemia, diarreas blancas, edema intestinal de los cerdos, paratífosis entérica, toxicosis estafilocócica alimentaria, gastroenteritis estafilocócica, coronavirus canino (CCV) o enteritis por parvovirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, virus de la gastroenteritis transmisible (TGE), enfermedad de Hagerman Redmouth (ERMD), necrosis hematopoyética infecciosa (IHN), perineumonía por Actinobacillus porcino (Haemophilus), enfermedad de Hansen, estreptotricosis, dermatitis micótica ovina, pseudomuermo, enfermedad de Whitmore, enfermedad de Francis, fiebre de la mosca del venado, fiebre de los conejos, enfermedad de O'Hara, fiebre estreptobacilar, fiebre de Haverhill, eritema artrítico epidémico, sodoku, fiebre del embarque o el transporte, septicemia hemorrágica, ornitosis, fiebre del loro, clamidiosis, blastomicosis norteamericana, enfermedad de Chicago, enfermedad de Gilchrist, fiebre por arañazo de gato, linforeticulosis benignas, linfadenitis no bacteriana benigna, angiomatosis bacilar, peliosis hepática bacilar, fiebre de Query, gripe de los Balcanes, gripe de los Balcanes, fiebre del matadero, fiebre por garrapatas, pneumorickettsiosis, tifus americano transmitido por piojos, fiebre tifoidea transmitida por garrapatas, rickettsiosis vesicular, fiebre de los jardines de Kew, tifus transmitido por pulgas, fiebre tifoidea endémica, tifus urbano, tiña, dermatofitosis, tiña, tricofitosis, microsporosis, urticaria de Jock, pie de atleta, Sporothrix schenckii, hongo dimórfico, criptococosis e histoplasmosis, viruela del simio epidémica benigna, BEMP, virus del herpes en simios, enfermedad B de los simios, encefalitis equina venezolana, encefalitis letárgica Tipo C, fiebre amarilla, vómito negro, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre hemorrágica coreana, nefropatía epidémica, fiebre hemorrágica epidémica, nefrosonefritis hemorrágica, coriomeningitis linfocítica, encefalitis de California/encefalitis de La crosse, fiebre hemorrágica africana, enfermedad del mono verde o del mono Vervet, hidrofobia, Lyssa, hepatitis infecciosa, hepatitis epidémica, ictericia epidémica, rubéola, sarampión, gripe porcina y equina, plaga aviar, enfermedad de Newcastle, piroplasmosis, toxoplasmosis, enfermedad del sueño africana, tripanosomiasis de Gambia, tripanosomiasis de Rodesia, enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas-Mazza, tripanosomiasis sudamericana, Entamoeba histolytica, disentería balantidiana, criptosporidiosis, giardiasis, leishmaniasis cutánea: úlcera del chiclero, espundia, pianbols, uta, y buba (del Continente Americano); granuloma ulceroso crónico, furúnculo de Aleppo (en el Viejo Mundo); furúnculo de Bagdad, furúnculo de Delhi, úlcera de Bauru, leishmaniasis visceral: kala-azar, microsporidiosis, anisakiiasis, triquinosis, angiostrongilosis, meningitis o meningoencefalitis eosinófila (A. cantonensis), angiostrongilosis abdominal (A. costaricensis), uncinariasis, necatoriasis, anquilostomiasis, capilariasis, Brugiiasis, toxocaríasis, esofagostomiasis, estrombiloidiasis, tricostrongilosis, Ascariasis, difilobotriasis, esparganosis, hidatidosis, hidatidosis, granulosis por equinococos, hidatidosis quística, infección por tenia y esquistosoma.

Una o más formas polimórficas cristalinas o formas amorfas del Compuesto 1 o el Compuesto 2 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad renal crónica, artrosis, oncología, infección respiratoria superior vírica, estomatitis de células plasmáticas de felino, granulomas eosinófilos felinos, infección por el virus de la leucemia felina, infección del moquillo canino, infecciones sistémicas por hongos, cardiomiopatía y mucopolisacaridosis VII en el sujeto.

En los métodos de la presente divulgación, el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína, o polipéptido de interés. el conmutador génico puede regular la expresión de un polinucleótido que codifica un péptido, proteína, o polipéptido de interés terapéutico para el tratamiento de una enfermedad, dolencia o trastorno en un sujeto, por ejemplo, un ser humano. El péptido, proteína o polipéptido de interés se puede seleccionar del grupo que consiste en Her-2/neu (ERBB2/c-erbB-2), osteocalcina, estromelisin-1, antígeno específico de la próstata, cotransportador de yoduro de sodio humano, H19, IF-1, IGF-2, timosina β 15, factor de linfocitos T, proteína sensible al ácido retinoico derivada del cartílago, prostasina, subunidad catalítica de la telomerasa, ciclina A, midquina; c-erbB-2, antígeno de membrana específico de próstata, p51, ARN de la telomerasa, fosfatasa ácida prostática, PCA3dd3, DF3/MUC1, hex II, ciclooxigenasa-2, súper PSA, skp2, PRL-3, CA125/M17S2, IAI.3B, CRG-L2, TRPM4, RTVP, TARP, telómeros de la transcriptasa inversa, proteína amiloide A4, precursor de la proteína β amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de la enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés del retículo endoplásmico, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor del complemento 3; amiloide sérico A3, inhibidor tisular de la metaloproteinasas-3 (TIMP-3), receptor del factor de necrosis tumoral p75, factor de necrosis tumoral α , TRPM4, RTVP, TARP, telómeros de la transcriptasa inversa, proteína amiloide A4, precursor de la proteína β amiloide, precursor de la proteína amiloide A4 de la enfermedad de Alzheimer, neuropéptido FF, elementos de estrés del retículo endoplásmico, urocortina II, tirosina hidroxilasa, factor del complemento 3; amiloide sérico A3, inhibidor tisular de la metaloproteinasas-3 (TIMP-3), receptor del factor de necrosis tumoral p75, factor de necrosis tumoral α , receptor activado por el proliferador de peroxisoma/ fosfolipasa A2 secretada no pancreática del grupo IIA-1, SOCS-3, SR-BI, Ob, proteasa del sitio 1, TIGR, VL30, transportador 2 de aminoácidos excitatorios, MDT59, LIM, pirrolina 5-carboxilato reductasa, SIM2, Bax, Fas, bbc3, PINK-1, troponina T, myoD, Actina, músculo liso 22 α , utrofina, miostatina, cadena

pesada de la miosina del músculo liso, proteína de repetición cardíaca anquirina, MLP, esmotelina, MYBPC3, α -tubulina $T\alpha 1$, molécula de adhesión intercelular-4 (ICAM-4), subunidad del receptor $\beta 1$ del tipo A del ácido γ -aminobutírico, subunidad del receptor $\beta 2$ de acetilcolina nicotínico neuronal, presenilina-1, cinasa 11α dependiente de calcio-calmodulina, receptor CRF2 α , factor de crecimiento nervioso, receptor GLP-2, transglutaminasa de tipo I, K14, esteroil-CoA desaturasa, megsina, prolactina, GDF-9, PSP94, NRL, NGAL, proteína ácida del suero largo, amiloide A mamario asociado, endotelina-1, serglicina, molécula 1 de adhesión a células endoteliales-plaquetas (PECAM-1), receptor Tie de la tirosina cinasa, KDR/flk-1, Endogлина, CCR5, CD11d, glucoproteína plaquetaria IIb, preendotelina-1, proteína de unión a la interleucina-18, CD34, Tec tirosina cinasa, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, APC, LEF-1, receptor F2, receptor TGF- β tipo II, EYA4, PCA3, K2, PROST 03, PCAM-1, PCADM-1, PCA3dd3, PAV, PAcP, ATB $_0$, CSA-1, SYG972, Urb-ctf, BCU399, TBX2, Cyr61, DIAPH3, BEHAB, IL-8, BLSA, BP1, DAP-cinasa, HOXA9, ARP, Nbk, CD43, $\beta 7$ -hcG, $\beta 6$ -hCG, $\beta 6e$ -hCG, $\beta 5$ -hCG, $\beta 8$ -hcG, $\beta 3$ -hCG, MTA1s, Old-35, Old-64, LAGE-1, CIF150/hTAFII150, proteína oncofetal P65, Telomerasa, CYP1B1, 14-3-3 σ , NES1, CAR-1, HMGI, MAG, ELL2, Efrina B2, WAF1, CIF130, C35, BMP2, BUB3, polimerasa kappa, EAG1, EAG2, HMG I, HLTF, Barx2, Pp 32r1, BMP4, TS10q23.3, proteína asociativa del huso nuclear, PFTAIR, SEMA3B, MOGp, Fortilina, IGFBP-3, polihomocístico 2, PNQUALRE, SCN5A, miR15, miR16, Headpin, PAOh1/SMO, Hippo, Mst2, tipo PSMA, JAB1, NF-AT, P28ING5, MTG16, ErbB-2, HDAC9, GPBP, MG20, KLF6, ARTS1, Dock 3, Anexina 8, MH15, DELTA-N p73, RapR6, StarD10, Ciz1, HLJ1, RapR7, A34, Sef, Kilina, SGA-1M, receptor TGF β tipo II, genes asociados a GCA, PRV-1, Vezf1, MLP, VEGI, PRO256, AOP2, Remodelina, Fosfodiesterasa 4D, Receptor de prostaglandina subtipo EP3, CARP, HOP, PLTP, UCP-2, FLJ11011, Codanina-1, resistina, arquipelina, neuronatina, Ncb5or, 7B2, PTHrP, PEX, KChIP1, SLIT-3, CX3CR1, SMAP-2, IC-RFX, E2IG4, UCP2, receptor Ob, Ob, Dp1, NRG-1, Sinapsina III, NRG1AG1, AL-2, prolina deshidrogenasa, MNR2, ATM, Ho-1, CON202, Ataxina-1, NR3B, NIPA-1, DEPP, adrenomedulina, csdA, Inf-20, EOPA, SERT, FRP-1, amiloide sérico A, BMP2, BMPR1A, ACLP, molécula β tipo resistina, Dlg5, TRANCE, Matrilina-3, sinoviolina, VIH LTR, SHIVA, EBI 1, EBI 2, EBI 3, NM23, Eps8, Beta-10, factor de crecimiento del folículo piloso, corneodesmosina, GCR9, Bg, FGF23, BBSR, MIC-1, MIA-2, IL-17B, enzima generadora de formilglicina, LPLA2, CXCL10, HFE2A, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10R DN o una subunidad de las mismas, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, IL-24, IL-27, GM-CSF, IFN-alfa, IFN-gamma, IFN-alfa 1, IFN alfa 2, IL-15-R-alfa, CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP3), XCL1 (linfotactina), CXCL1 (MGSA-alfa), CCR7, CCL19 (MIP-3b), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1), CCL21 (6CKine), OX40L, 4-1BBL, CD40, CD70, GITRL, LIGHT, b-Defensina, HMGB1, Flt3L, IFN-beta, TNF-alfa, dnFADD, BCG, TGF-alfa, PD-L1 RNAi, un oligonucleótido PD-L1 de sentido contrario, TGFbRII DN, ICOS-L, S100, CD40L, p53, survivina, p53-survivina de fusión, MAGE3, proteína básica mielina, PSA y PSMA.

El conmutador génico puede regular la expresión de un polinucleótido que codifica IL-12 o una de sus subunidades. La IL-12 o subunidad de la misma puede ser la IL-12 humana o subunidad de la misma.

el conmutador génico regula la expresión de un polinucleótido que codifica un inhibidor de esterasa C1 (por ejemplo, un inhibidor de la esterasa C1 humana), un inhibidor de la caliceína, o un antagonista del receptor B2 de la bradiquinina.

Los ejemplos de inhibidores de caliceína incluyen, aunque no de forma limitativa, ecalantida y los inhibidores de la caliceína expuestos en las publicaciones de patentes de Estados Unidos números 2010/0034805, 2009/0264350, 2009/0234009, 2008/0221031, 2007/0213275, 2006/0264603 y 2005/0089515.

Los ejemplos de inhibidores del receptor B2 de la bradiquinina incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpos del receptor B2 de heloquinestatina y dirigidos contra bradiquinina. la secuencia de aminoácidos de heloquinestatina es Gly-Pro-Pro-Tyr-Gln-Pro-Leu-Val-Pro-Arg (SEQ ID NO: 2) (Kwok, H.F. et al., Peptides 29: 65-72 (2008), que se incorpora por referencia en su totalidad). Los ejemplos no limitantes de anticuerpos del receptor B2 dirigido contra la bradiquinina se exponen en Alla, S.A. et al., J. Biol. Chem. 271: 1748-1755 (1996).

El conmutador génico puede regular la expresión de un polinucleótido que codifica una IL-12 o una subunidad de la misma para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, melanoma, en un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

un polinucleótido puede codificar (a) un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ADN de GAL4, el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona de *Choristoneura fumiferana* que tiene las mutaciones VI071 y Y127E (con respecto a la SEQ ID NO: 1), un dominio de unión al ligando de RXR quimérico que consiste en las hélices 1-8 de RXR de *Homo sapiens* y las hélices 9-12 de RXR de *Locusta migratoria*, el dominio de transactivación de VP16; y (b) la IL-12 humana, y el conmutador génico codificado por el polinucleótido regula la expresión de la IL-12 humana cuando el dominio de unión al ligando del receptor de ecdisona en el conmutador génico se une al Compuesto 1 o al Compuesto 2. el polinucleótido puede administrarse a un sujeto que tiene un cáncer tal como melanoma. El polinucleótido se puede administrar por vía intratumoral, ya sea en un transportador farmacéuticamente aceptable, o contenido por una célula inmunitaria tal como una célula dendrítica. el polinucleótido se puede administrar a un sujeto seguido de la administración de una o más formas polimórficas del Compuesto 1, o una composición del mismo. Una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o una composición de las mismas, pueden administrarse a un sujeto seguido por la administración del polinucleótido. Por ejemplo, una o más formas polimórficas o formas amorfas del Compuesto 1 o una composición de las mismas, se pueden administrar al sujeto en el día -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, o más, con respecto al día en que el polinucleótido se administra al sujeto.

el conmutador génico puede regular la expresión de un polinucleótido que codifica un factor de transcripción, por ejemplo, GATA-1, compañero de GATA (FOG-1), EKLF (un factor de transcripción tipo Kruppel), factor eritroide 2 p45/nuclear (NF-E2), leucemia de citoblastos (SCL) o leucemia-1 linfocítica aguda de linfocitos T, OCT4, o factor de la transcripción del grupo de alta movilidad relacionado con Sry (Sox6), o factor de crecimiento, por ejemplo, IGFII, bFGF, Flt3, factor citoblástico (SCF), trombopoyetina (TPO), proteína morfogenética ósea 4 (BMP4), factor recombinante humano de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A165), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-6 (IL-6), o interleuquina-11 (IL-11), o eritropoyetina, para su uso en la medicina regenerativa, por ejemplo, la diferenciación, transdiferenciación, reprogramación, autorrenovación, o expansión de los hemocitoblastos, células precursoras hematopoyéticas, o citoblastos pluripotentes inducidas en el proceso de sustitución de la sangre, es decir, la producción de glóbulos rojos de la sangre o de otros productos de la sangre, en un sujeto.

Ejemplos

Instrumentación - Condiciones de medición típicas

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

Difractómetro D8 Advance de Bruker en geometría de reflexión de Bragg-Brentano; radiación K α de Cu, 40 kV/40 mA; ranura de divergencia variable; detector LynxEye con ventana de 3°; tamaño de la etapa, 0,02° 2 θ ; tiempo de la etapa, 37 s; intervalo de barrido 2-50° en 2 θ . Las muestras se hicieron rotar (0,5 rps) durante la medición y se prepararon sin ningún tratamiento especial diferente de una presión ligera para obtener una superficie plana. Se llevó a cabo la medición en condiciones ambientales de laboratorio en un soporte de muestras de un único cristal de silicio, Profundidad de 0,1 o 1 mm.

Espectroscopia FT-Raman:

Sistema RFS 100 FT de Bruker; Se registraron los espectros de FT-Raman con un láser NIR Nd:YAG funcionando a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido; potencia nominal del láser 300 mW; 64 barridos con una resolución de 2 cm⁻¹; se midió la muestra en un soporte de muestras de aluminio en condiciones ambientales de laboratorio.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC):

Perkin Elmer DSC7; crisoles de oro cerrados rellenos en atmósfera de nitrógeno; velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

sorción dinámica de vapor (DMS):

Analizador de sorción de vapor de agua multimuestras SPS 11-100n de Projekt Messtechnik o un analizador de sorción de vapor de agua DVS-1 de Surface Measurement Systems Ltd. Se permitió equilibrar la muestra al 50 % de h.r. antes de comenzar un programa de humedad predefinido.
Programa: 50 % de h.r. → 0 % de h.r. → 95 % de h.r. → 50 % de h.r., Δ h.r. = 5 %/h

La higroscopicidad se clasificó del siguiente modo:

- delicuescente, se adsorbió suficiente agua para formar un líquido
- muy higroscópica, el aumento de la masa es \geq 15 %
- higroscópica, el aumento de la masa es menor del 15 % y mayor o igual al 2 %
- ligeramente higroscópica, el aumento de la masa es menor del 2 % y mayor o igual al 0,2 %
- no higroscópica, el aumento de la masa es menor del 0,2 %

Termogravimetría acoplada a espectroscopía infrarroja mediante transformada de Fourier (TG-FTIR):

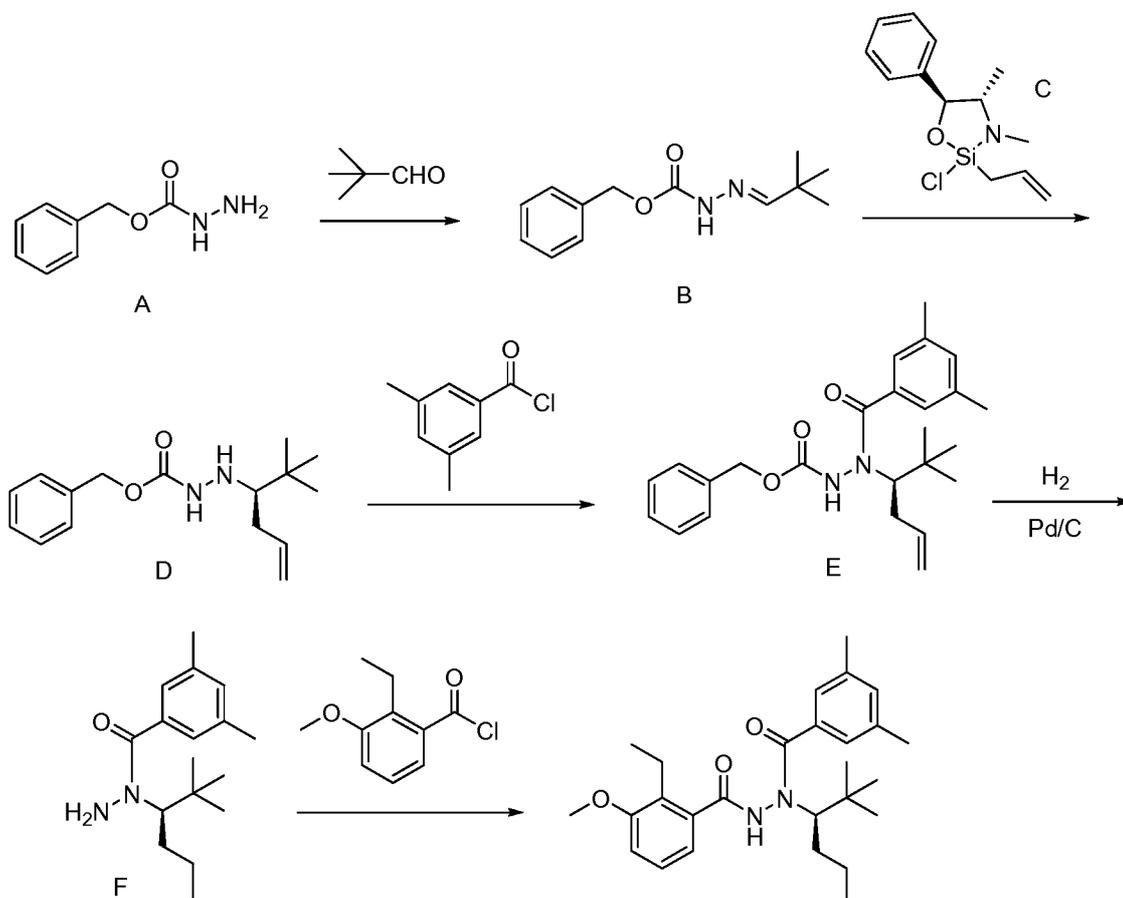
Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 acoplado a un espectrómetro Vector 22 FTIR de Bruker; crisol de aluminio con una pequeña perforación, medición en atmósfera de N₂, velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

EJEMPLO 1

N-(1-*terc*-butil-butyl)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 1)

Se preparó el Compuesto 1 de acuerdo con el Esquema 1 como se describe en el documento US 2009/0163592 (véase el Ejemplo 1).

Esquema 1



Compuesto 1

5 En resumen, se hizo reaccionar el carbazato de bencilo (compuesto A) con pivaldehído para dar el éster bencilo del ácido (*E*)-*N'*-(2,2-dimetil-propilideno)-hidrazinacarboxílico (compuesto B). Se hizo reaccionar el compuesto B con (S,S)-2-*alil*-2-cloro-3,4-dimetil-5-fenil-[1,3,2]oxazasilolidina (compuesto C; véase Leighton et al., J. Am. Chem. Soc. 125:9596 (2003) y el documento WO 03/074534) para dar el éster bencilo del ácido (*R*)-*N'*-(1-*terc*-butil-but-3-enil)-hidrazinacarboxílico (compuesto D). El compuesto D se hizo reaccionar con cloruro de 3,5-dimetil benzoílo para dar el éster bencilo del ácido (*R*)-*N'*-(1-*terc*-butil-but-3-enil)-*N'*-(3,5-dimetil-benzoil)-hidrazinacarboxílico (compuesto E). El compuesto E se hidrogenó para dar la *N*-(1-*terc*-butil-but-3-enil)-hidrazida del ácido (*R*)-3,5-dimetil-benzoico (compuesto F). El compuesto F se hizo reaccionar con el cloruro de 2-etil-3-metoxibenzoílo para dar el compuesto 1. La materia bruta se trituró en primer lugar con éter (etanol al 2 %) y a continuación con 1:1 de hexanos:éter en un embudo Büchner de vidrio frito. A continuación se lavó el producto con agua desionizada con mezclado vigoroso y se dejó secar al aire. Se aisló el compuesto 1 como un polvo de color blanco.

20 Se preparó el Compuesto 2 de una manera similar utilizando (*R,R*)-2-*alil*-2-cloro-3,4-dimetil-5-fenil-[1,3,2]oxazasilolidina como se divulga en el documento US 2009/0163592.

El compuesto 1 regula la expresión del gen terapéutico *in vitro* e *in vivo* mediante sistemas de expresión génica inducibles basados en el receptor de la ecdisona como se divulga en el documento US 2009/0163592 Ejemplos 66, 67, 72, y 74.

25 EJEMPLO 2

Preparación de mezclas de formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1

30 Para los fines de la presente divulgación, las mezclas de las formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 se designan Formas I-A, Forma I-B, Forma I-C, Forma I-D, Forma I-E, Forma I-F, Forma I-G, y Forma I-H.

Método 1

El compuesto 1 obtenido usando la metodología descrita en el Ejemplo 1 se recrystalizó a partir de tolueno/heptano, se filtró y se secó al vacío. Este sólido cristalino obtenido se sometió a una segunda recrystalización a partir de metanol/agua, se filtró, y se secó al vacío. El sólido cristalino obtenido se micronizó para dar la Forma I-A cristalina del Compuesto 1 como una mezcla de formas polimórficas (Forma II con trazas de Forma IV), como se caracteriza mediante PXRD, espectroscopía FT-Raman, y DSC (Figs. 1-3, respectivamente). La Forma I-A del Compuesto 1 micronizada se usó como el material de partida para preparar las Formas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y IX, y las mezclas de los mismos, en los Métodos 2-40 en el presente documento a continuación.

Usando básicamente el mismo procedimiento que se describe en el Método 1 sin micronización, se obtuvieron la Forma I-B del Compuesto 1 (mezcla de la Forma II, la Forma III, y la Forma IV), la Forma I-C (la mezcla de la Forma II y la Forma IV), y la Forma I-D (mezcla de la Forma II y la Forma IV) (Figs, 4-6 respectivamente).

Método 2

102 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de n-hexano y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 Días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma I-E (mezcla de la Forma III con trazas de la Forma IV, Fig. 7).

Método 3

103 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,25 ml de acetato de isopropilo. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar la Forma I-F (mezcla de la Forma II con trazas de la Forma IV, Fig. 8).

Método 4

100 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,15 ml de tetrahidrofurano. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar una mezcla de la Forma I-G (mezcla de la Forma II con trazas de la Forma IV, Fig. 9).

Método 5

108 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 3,7 ml de diisopropiléter a 60 °C y la solución se calentó a 65 °C. La solución se enfrió de 3 °C/hora a 5 °C para proporcionar una suspensión. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma I-H (mezcla de la Forma II y la Forma III, Fig. 10).

EJEMPLO 3 (Referencias)

Preparación de la Forma II del Compuesto 1

Se preparó la Forma II cristalina del Compuesto 1 de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 6

101 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 1,0 ml de ciclohexano y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 17 Días a 60 °C, El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma II.

Método 7

101 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,1 ml de 1:1 (v/v) de alcohol bencílico/ciclohexano y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 17 Días a 60 °C, El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma II.

Método 8

99 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,1 ml de 3.2 (v/v) n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 17 Días a 60 °C, El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma II.

Método 9

ES 2 710 212 T3

100 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de 10:1 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 17 Días a 60 °C, El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma II.

5 Método 10

105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,1 ml de 1:10 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 17 Días a 60 °C, El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma II.

10

Método 11

105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de 3.2 (v/v) n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 5 Días a 90 °C, se añadieron 0,1 ml adicionales de disolvente. Tras agitar 2 días más a 90 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 20 minutos para dar la Forma II.

15

Método 12

203 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de metil etil cetona, y se añadieron 2,0 ml de n-dodecano para dar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío durante 25 minutos para dar la Forma II.

20

Método 13

105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,25 ml de acetonitrilo. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar la Forma II.

25

Método 14

105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,25 ml de acetato de isopropilo. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar la Forma II.

30

Método 15

112 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,15 ml de diclorometano. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar la Forma II.

35

PXRD, FT-Raman, y caracterización DSC de la Forma II del Compuesto 1 se proporciona en las Figs. 11-13, respectivamente. La Tabla 1 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma II del Compuesto. TG-FTIR mostró que está en una forma no solvatada, es decir, una forma anhidra. DVS mostró que no es higroscópico o solo algo higroscópico ya que su contenido de agua del 0,1 % en peso se ganó a partir de una humedad relativa del 0 % (h.r.) a 85 % de h.r.

40

Tabla 1

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
8,34	10,6	1033	100
10,06	8,8	506	49
14,01	6,3	522	51
14,51	6,1	37	4
15,55	5,69	139	14
16,77	5,28	246	24
17,70	5,01	217	21
18,40	4,82	260	25
18,88	4,70	130	13
20,23	4,39	317	31
22,36	3,97	384	37
22,97	3,87	428	42

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
23,91	3,72	192	19
24,15	3,68	122	12
25,00	3,56	215	21
25,92	3,43	126	12
26,96	3,30	44	4
28,09	3,17	148	14
28,33	3,15	59	6
29,84	2,99	60	6
30,52	2,93	95	9
31,05	2,88	93	9
31,45	2,84	84	8
31,97	2,80	67	7
32,61	2,74	60	6
33,17	2,70	55	5
34,02	2,63	74	7
34,45	2,60	61	6
35,07	2,56	72	7

En un experimento independiente, 86,9 mg de la Forma II del Compuesto 1 se almacenaron en un recipiente abierto en un autoclave con una atmósfera de 1 bar (101 kPa) de CO₂ y en una solución sobresaturada de NaCl (75-76 % de humedad relativa) durante 1 mes para dar la Forma II sin cambiar. No hubo indicación de formación de hidratos (Forma IV) o de aductos de CO₂.

Dos tipos de experimentos dilucidaron la estabilidad mecánica de la Forma II del Compuesto 1. En primer lugar, aproximadamente 200 mg de la Forma II se presionaron en una prensa IR con una fuerza de 10 toneladas métricas (13 mm de diámetro del gránulo) durante 30 min. Los gránulos resultantes se analizaron mediante PXRD. En segundo lugar, aproximadamente 150 mg de la Forma II se molieron vigorosamente y se analizaron mediante PXRD. Los modelos PXRD de las muestras tras el tratamiento mecánico no muestran cambios en la forma cristalina tras la molienda o la presurización.

EJEMPLO 4

Preparación de la Forma III del Compuesto 1

Se preparó la Forma III cristalina pura del Compuesto 1 de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 16

109 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de ciclohexano y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 17

113 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de n-heptano y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 18

106 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de cumeno y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, se añadieron 28 mg más de la Forma I-A del Compuesto 1. Después

de agitar durante 13 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 19

5 109 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 1,0 ml de éter dietílico y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 20

10 165 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de acetato de etilo y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 21

15 105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 1,0 ml de *tert*-butil metil éter (TBME) y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 22

20 103 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de tolueno y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 23

25 101 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de n-dodecano y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 24

30 133 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de 1:1 (v/v) de n-hexano/etanol, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 25

35 178 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,2 ml de 1:1 (v/v) de n-heptano/acetona, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 26

40 111 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,7 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 2,5 horas para dar la Forma III.

Método 27

45 97 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,8 ml de 10:1 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 2,5 horas para dar la Forma III.

Método 28

50 100 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,5 ml de 1:10 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, se añadieron 30 mg de la Forma I-A del Compuesto 1. Después de agitar durante 13 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 2,5 horas para dar la Forma III.

55

Método 29

5 105 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,7 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 30

10 102 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,7 ml de 10:1 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Método 31

15 115 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,7 ml de 1:10 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma III.

Estos experimentos muestran que a 5 °C y a temperatura ambiente, la Forma III es más estable que la Forma II.

20 PXR, FT-Raman, y la caracterización DSC de la Forma II del Compuesto 1 se proporcionan en las Figs. 14-16, respectivamente. La Tabla 2 lista las posiciones de los picos de PXR, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma III del Compuesto 1. La TG-FTIR mostró que está en una forma no solvatada, es decir, una forma anhidra. DVS mostró que no es higroscópico o solo algo higroscópico ya que su contenido de agua del 0,1 % en peso se ganó a partir de una humedad relativa del 0 % (h.r.) a 85 % de h.r.

25

Tabla 2

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
8,14	10,9	899	100
8,52	10,4	402	45
9,62	9,2	34	4
11,02	8,0	116	13
11,90	7,4	63	7
12,16	7,3	86	10
14,02	6,3	105	12
14,62	6,1	38	4
17,00	5,21	611	68
17,88	4,96	172	19
18,56	4,78	321	36
19,02	4,66	100	11
19,24	4,61	106	12
20,51	4,33	50	6
20,93	4,24	68	8
22,19	4,00	194	22
22,73	3,91	129	14
23,22	3,83	69	8
24,31	3,66	61	7
24,53	3,63	67	8
25,91	3,44	71	8
26,22	3,40	58	6

27,36	3,26	39	4
27,73	3,21	30	3
28,70	3,11	57	6
30,84	2,90	24	3
31,52	2,84	52	6
32,30	2,77	28	3
33,19	2,70	22	3
34,39	2,61	24	3

5 En un experimento independiente, 52,4 mg de la Forma III del Compuesto 1 se almacenaron en un recipiente abierto en un autoclave con una atmósfera de 1 bar (101 kPa) de CO₂ y en una solución sobresaturada de NaCl (75-76 % de humedad relativa) durante 1 mes para dar la Forma III sin cambiar. No hubo indicación de formación de hidratos (Forma IV) o de aductos de CO₂.

10 Dos tipos de experimentos dilucidaron la estabilidad mecánica de la Forma III del Compuesto 1. En primer lugar, aproximadamente 200 mg de la Forma III se presionaron en una prensa IR con una fuerza de 10 toneladas métricas (13 mm de diámetro del gránulo) durante 30 min. Los gránulos resultantes se analizaron mediante PXRD. En segundo lugar, aproximadamente 150 mg de la Forma III se molieron vigorosamente y se analizaron mediante PXRD. Los modelos PXRD de las muestras tras el tratamiento mecánico no muestran cambios en la forma cristalina tras la molienda o la presurización.

15 EJEMPLO 5 (Referencia)

Preparación de la Forma IV del Compuesto 1

Se preparó la Forma IV cristalina pura del Compuesto 1 de acuerdo con los siguientes métodos:

20 Método 32

106 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 2,0 ml de agua y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma IV. La investigación de TG-FTIR muestra que la Forma IV es un hidrato con una pérdida de 3,5 % en peso de agua entre 25 °C-150 °C (3,9 % en peso corresponderían a un monohidrato). De acuerdo con TG-FTIR, el hidrato libera agua a casi 100 °C.

Método 33

30 100 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 5,0 ml de 1:1 (v/v) de agua: etanol, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma IV.

35 Método 34

109 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 5,0 ml de 1:1 (v/v) de agua:2-propanol, y se sometieron a sonicación. Tras agitar durante 16 días a 5 °C, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma IV.

40 PXRD, FT-Raman, y la caracterización DSC (2 termogramas) de la Forma IV del Compuesto 1 se proporcionan en las Figs. 17-20, respectivamente. La Tabla 3 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma IV del Compuesto 1.

Tabla 3

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6,83	12,9	364	83
8,38	10,5	83	19
8,91	9,9	82	19
10,11	8,7	63	14

ES 2 710 212 T3

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
10,31	8,6	129	30
11,30	7,8	437	100
11,89	7,4	74	17
12,18	7,3	97	22
12,98	6,8	214	49
13,69	6,5	119	27
14,14	6,3	77	18
15,11	5,86	306	70
15,81	5,60	39	9
16,23	5,46	118	27
17,60	5,03	98	22
17,99	4,93	116	27
18,60	4,77	83	19
19,15	4,63	38	9
19,66	4,51	75	17
20,28	4,38	60	14
20,70	4,29	156	36
21,15	4,20	178	41
21,68	4,10	148	34
22,44	3,96	47	11
22,71	3,91	196	45
23,50	3,78	68	16
23,79	3,74	91	21
24,06	3,70	62	14
24,86	3,58	187	43
25,55	3,48	41	9
26,53	3,36	46	10
26,94	3,31	45	10
27,21	3,28	72	17
27,60	3,23	50	12
28,67	3,11	35	8
29,79	3,00	75	17
30,50	2,93	43	10
30,75	2,91	51	12
31,55	2,83	32	7
31,89	2,80	35	8
32,78	2,73	27	6
33,25	2,69	33	8

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
33,48	2,68	38	9
33,81	2,65	44	10
34,68	2,59	46	11

EJEMPLO 6 (Referencia)

Preparación de la Forma V del Compuesto 1

5 Método 35

126 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,55 ml de metanol. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar la Forma V. La investigación de TG-FTIR mostró que la Forma V era un monosolvato de metanol con una pérdida de 6,7 % en peso de metanol entre 50-150 °C (6,8 % en peso correspondería a un monosolvato).

10

FT-Raman, y la caracterización DSC de la Forma V del Compuesto 1 se proporcionan en las Figs. 21 y 22, respectivamente. La Tabla 4 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma V del Compuesto 1.

15

Tabla 4

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6,11	14,5	18	2
9,38	9,4	607	81
11,13	7,9	33	4
12,22	7,2	746	100
13,18	6,7	271	36
14,14	6,3	143	19
14,98	5,91	160	22
15,52	5,71	90	12
15,78	5,61	70	9
17,32	5,12	310	42
18,40	4,82	309	42
18,75	4,73	145	19
19,48	4,55	139	19
19,74	4,49	142	19
20,63	4,30	74	10
21,33	4,16	75	10
21,88	4,06	85	11
22,41	3,97	444	60
23,40	3,80	163	22
23,55	3,78	164	22
23,76	3,74	118	16
24,27	3,67	103	14
24,63	3,61	314	42

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
24,79	3,59	232	31
25,61	3,48	150	20
26,66	3,34	91	12
27,10	3,29	77	10
27,81	3,21	104	14
28,02	3,18	170	23
28,58	3,12	87	12
29,91	2,99	58,5	8
30,35	2,94	51,2	7
30,95	2,89	74,9	10
31,32	2,85	100	14
31,77	2,82	198	27
32,77	2,73	64,4	9
33,81	2,65	74,2	10
34,98	2,56	61,4	8

EJEMPLO 7 (Referencia)

Preparación de la Forma VI del Compuesto 1

5

Método 36

101 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 5,0 ml de 1:1 (v/v) de agua:metanol, y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma VI. El modelo PXRD de la muestra seca es diferente de la superposición de la Forma IV (hidrato) y la Forma V (monosolvato de metanol). La Forma VI es probablemente una mezcla de solvato de metanol / hidrato. En esta forma, la relación metanol/agua puede alterar la estructura sólida, y esto daría como resultado probablemente desplazamientos de posición de los picos de PXRD. La investigación de TG-FTIR muestra una pérdida de un 3,8 % en peso de metanol (y algo de agua) entre 25 °C-90 °C y 2,1 % en peso de agua (y algo de metanol) entre 90-130 °C (3,5 % en peso de metanol, que correspondería a un hemisolvato; 2,0 % en peso de agua correspondería a un hemihidrato).

10

15

La caracterización de PXRD y FT-Raman, de la Forma VI del Compuesto 1 se proporciona en las Figs. 23 y 24, respectivamente. La Tabla 5 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma VI del Compuesto 1.

20

Tabla 5

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6,09	14,5	34	6
6,82	12,9	21	4
8,57	10,3	16	3
9,38	9,4	566	100
11,26	7,9	36	6
12,23	7,2	513	91
13,25	6,7	174	31
14,27	6,2	108	19

ES 2 710 212 T3

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
15,05	5,88	107	19
15,54	5,70	45	8
15,95	5,55	39	7
17,48	5,07	156	28
18,41	4,82	177	31
18,79	4,72	63	11
19,54	4,54	62	11
19,76	4,49	68	12
20,79	4,27	29	5
21,48	4,13	33	6
22,02	4,03	47	8
22,41	3,96	213	38
23,42	3,80	73	13
24,07	3,69	33	6
24,34	3,65	47	8
24,64	3,61	78	14
24,83	3,58	90	16
25,34	3,51	40	7
25,67	3,47	63	11
26,74	3,33	25	4
26,87	3,32	31	5
27,24	3,27	35	6
27,99	3,19	64	11
28,56	3,12	27	5
28,93	3,08	25	4
29,47	3,03	21	4
30,04	2,97	26	5
30,98	2,88	24	4
31,75	2,82	56	10
32,34	2,77	22	4
32,96	2,72	19	3
33,84	2,65	25	4

EJEMPLO 8 (Referencia)

Preparación de la Forma VII del Compuesto 1

5

Método 37

10

101 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se suspendieron en 0,5 ml de DMSO y se sometieron a sonicación. Después de agitar durante 14 días a temperatura ambiente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 30 minutos para dar la Forma VII. La investigación de TG-FTIR mostró que la Forma VII es un solvato de DMSO con

ES 2 710 212 T3

una pérdida de 9,9 % en peso de DMSO entre 25 °C-150 °C (8,2 % en peso correspondería a un hemisolvato; 15,1 % en peso correspondería a un monosolvato) indicando que la Forma VII es un solvato de DMSO. La caracterización de PXRD y FT-Raman de la Forma VII del Compuesto 1 se proporcionan en las Figs. 25 y 26, respectivamente. La Tabla 6 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma VII del Compuesto 1.

5

Tabla 6

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
6,64	13,3	175	19
8,18	10,8	185	20
9,71	9,1	928	100
10,44	8,5	114	12
10,80	8,2	30	3
11,69	7,6	81	9
13,30	6,7	236	26
13,64	6,5	93	10
15,35	5,77	71	8
16,22	5,46	201	22
16,44	5,39	117	13
17,23	5,14	58	6
17,73	5,00	290	31
18,16	4,88	70	8
19,46	4,56	178	19
19,72	4,50	90	10
19,97	4,44	147	16
20,70	4,29	60	7
20,98	4,23	416	45
21,20	4,19	309	33
21,52	4,13	59	6
21,98	4,04	75	8
22,57	3,94	105	11
22,76	3,90	361	39
23,09	3,85	161	17
23,75	3,74	107	12
24,37	3,65	173	19
24,68	3,60	188	20
25,31	3,52	42	5
25,97	3,43	93	10
26,25	3,39	65	7
26,49	3,36	67	7
26,72	3,33	226	24

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
28,13	3,17	40	4
29,39	3,04	271	29
29,88	2,99	46	5
30,92	2,89	52	6
31,17	2,87	50	5
31,70	2,82	88	10
31,96	2,80	60	6
33,57	2,67	59	6
34,83	2,57	45	5

EJEMPLO 9 (Referencia)

Preparación de la Forma VIII del Compuesto 1

5

Método 38

199 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,32 ml de alcohol bencílico y se añadieron 2,0 ml de metilciclohexano. Tras agitar a 5 °C durante 4 h se obtuvo una solución turbia. El disolvente se evaporó a 5 °C. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 45 minutos para dar la Forma VIII. (Las Figs. 27 y 28). La Tabla 7 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma VIII del Compuesto 1. La investigación de TG-FTIR mostró una pérdida de 63,0 % en peso de alcohol bencílico entre 25 °C-250 °C. La muestra se secó igualmente de forma incompleta pero debe también corresponder a un solvato. La muestra se investigó de nuevo después de 2 semanas. Se encontró que todavía estaba en estado húmedo y corresponde a la misma forma. A continuación la muestra se secó durante 1 día con flujo de nitrógeno y posteriormente durante 6 días al vacío a temperatura ambiente. A continuación esta pareció ser un polvo seco, el espectro FT-Raman correspondió a la Forma VIII, y la investigación de TG-FTIR mostró una pérdida del 8,9% en peso de alcohol bencílico (no se liberó todo el disolvente).

20

Tabla 7

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
7,48	11,8	16	5
8,31	10,6	9	3
10,05	8,8	332	96
10,77	8,2	346	100
12,27	7,2	15	4
13,65	6,5	30	9
14,06	6,3	106	31
15,60	5,68	44	13
16,03	5,53	25	7
16,76	5,29	264	76
16,96	5,23	31	9
17,16	5,16	40	12
18,11	4,90	147	43
18,32	4,84	100	29
18,43	4,81	79	23
18,65	4,75	38	11

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
19,89	4,46	56	16
20,28	4,38	28	8
20,89	4,25	149	43
21,71	4,09	193	56
21,87	4,06	68	20
24,07	3,69	105	30
24,90	3,57	200	58
25,28	3,52	61	18
25,54	3,49	20	6
25,86	3,44	18	5
26,22	3,40	10	3
26,66	3,34	5	2
27,74	3,21	31	9
28,44	3,14	30	9
28,71	3,11	208	60
29,08	3,07	11,6	3
30,26	2,95	15	4
31,16	2,87	18,3	5
32,59	2,75	7,95	2
32,85	2,72	31,4	9
34,01	2,63	18,7	5
34,68	2,59	11,9	3
35,09	2,56	15,7	5

EJEMPLO 10 (Referencia)

Preparación de la Forma IX del Compuesto 1

5

Método 39

198 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de acetona y 2,0 ml de ciclohexano. La solución se agitó a 5 °C durante 4 horas y se evaporó a 5 °C durante 2 horas para obtener un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma IX (Figs. 29 y 30). La Tabla 8 lista las posiciones de los picos de PXRD, las intensidades de los picos, y los valores d de la Forma IX del Compuesto 1. La investigación de TG-FTIR mostró una pérdida del 51,2 % en peso de ciclohexano entre 25 °C-150 °C. La muestra se secó igualmente de forma incompleta pero puede corresponder también a un solvato de ciclohexano. La reinvestigación de la muestra mediante PXRD y espectroscopía FT-Raman mostró que la muestra se había transformado espontáneamente en la Forma II.

15

Tabla 8

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
7,06	12,5	1799	100
9,93	8,9	160	9
12,22	7,2	230	13
14,13	6,3	53	3

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad (%)
15,74	5,63	326	18
17,28	5,13	98	6
18,71	4,74	741	41
19,96	4,44	53	3
21,18	4,19	290	16
22,39	3,97	260	15
23,51	3,78	90	5
24,54	3,63	105	6
25,58	3,48	188	11
27,52	3,24	57	3
28,48	3,13	26	1
29,33	3,04	36	2
30,18	2,96	42	2
31,01	2,88	51	3
31,82	2,81	15	1
32,73	2,73	95	5

EJEMPLO 11 (Referencia)

Preparación de la Forma X del Compuesto 1

5

Método 40

128 mg de la Forma I-A del Compuesto 1 se disolvieron en 0,2 ml de ácido fórmico. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno durante 1 día. El sólido se secó al vacío durante 35 minutos para dar el Compuesto 1 como un sólido amorfo (Forma X) basado en la caracterización de PXRD (Fig 31) y la espectroscopía de FT-Raman (Fig. 32).

10

EJEMPLO 12

Ensayos de estabilidad basados en disolvente en n-heptano/tolueno

15

Se investigó la estabilidad termodinámica de la Forma II y la Forma III como una función de la temperatura mediante los experimentos de equilibrio en suspensión.

Método 41

20

54,6 mg de la Forma III del Compuesto 1 y 61.2 mg de la Forma II del Compuesto 1 se suspendieron en 0,8 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras la agitación a 45 °C durante 6 días se recogió el sólido mediante filtración y se secó al vacío durante 1 hora para dar la Forma III y la Forma IV. En este experimento, el material de partida capturó igualmente humedad ambiente para dar la Forma IV.

25

Método 42

18,5 mg de la Forma III del Compuesto 1 y 28.0 mg de la Forma II del Compuesto 1 se suspendieron en 0,4 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar a 60 °C durante 6 días, se recogió el sólido mediante filtración para dar la Forma II.

30

Método 43

35,4 mg de la Forma III del Compuesto 1 y 46.1 mg de la Forma II del Compuesto 1 se suspendieron en 0,4 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar a 50 °C durante 6 días, se recogió el sólido mediante filtración para dar una mezcla de la Forma II y la Forma III.

35

Método 44

5 40,5 mg de la Forma III del Compuesto 1 y 45.7 mg de la Forma II del Compuesto 1 se suspendieron en 0,4 ml de 3:2 (v/v) de n-heptano/tolueno, y se sometieron a sonicación. Tras agitar a 55 °C durante 6 días, se recogió el sólido mediante filtración para dar la Forma II.

10 Los experimentos basados en disolventes son en principio ensayos de estabilidad termodinámica entre las Formas II y III del Compuesto 1 debido a que se suspendieron las mezclas de ambas formas. Por debajo de 45 °C, la Forma III es la forma más estable en 3:2 (v/v) de n-heptano:tolueno. Por encima de 55 °C, la Forma II es la forma más estable en 3:2 (v/v) de n-heptano:tolueno. A 50 °C se obtuvo una mezcla de la Forma II y la Forma II en 3:2 (v/v) de n-heptano:tolueno. Esto no es inesperado. Cerca de la temperatura de transición, se esperaría que la fuerza de impulsión termodinámica fuera muy pequeña, conduciendo a velocidades de transición lentas. Posiblemente, la cinética de transformación sería demasiado lenta para producirse la transformación a la escala temporal del experimento. De acuerdo con estos experimentos de equilibrio en suspensión, la Forma II y la Forma II son polimorfos enantiotrópicos. 15 La temperatura de transición termodinámica entre la Forma II y la Forma III está entre 45 °C y 55 °C.

EJEMPLO 13

20 Ensayos de estabilidad basados en disolventes en n-heptano/etanol

25 La Forma II del Compuesto 1, La Forma III del Compuesto 1, o una mezcla de las Formas II y III del Compuesto 1 se suspendieron en 95:5 de heptano:etanol (anhidro). Después de un día a varias temperaturas, se filtró una parte de la suspensión y se analizó mediante XRPD. Los resultados se presentan en la Tabla 9. Se produce una transición mediada por una solución a 45-47 °C en 95:5 de heptano:etanol. Por debajo de 45 °C, la Forma III del Compuesto 1 es más estable; Por encima de 47 °C, la Forma II del Compuesto 1 es más estable.

Tabla 9

Forma inicial	Temperatura (°C)	Forma final
II	25	III
II y III	40	III
II y III	45	III
II y III	47	II
II y III	48	II
II y III	49	II
II y III	50	II
II y III	55	II
III	60	II

EJEMPLO 14

30

Ensayos de estabilidad basados en disolventes en agua/metanol

35 Una mezcla de las Formas II del Compuesto 1, III, IV, y V se suspendió en varias composiciones de metanol/agua, o en agua, durante al menos tres días a diferentes temperaturas. Los resultados se presentan en la Tabla 10. A un contenido de metanol de más del 60 % en volumen, La Forma V es la forma polimórfica más estable del Compuesto 1 a las tres temperaturas. A un contenido de metanol de menos de 60 % en volumen, La Forma IV es la forma polimórfica más estable del Compuesto 1 a las tres temperaturas.

Tabla 10

	25 °C	45 °C	55 °C
Disolvente	Forma	Forma	Forma
8:2 MeOH:agua	V	V	V
7:3 MeOH:agua	V	V	V
6:4 MeOH:agua	V	IV y V	IV y V
5:5 MeOH:agua	IV	IV	IV

4:6 MeOH:agua	IV	IV	IV
2:8 MeOH:agua	IV	IV	IV
agua	IV	IV	IV

EJEMPLO 15

Estabilidad en estado sólido de las Formas II del Compuesto 1, III, y IV a 60-65 °C

5 La Forma II del Compuesto 1, la Forma III del Compuesto 1, y la Forma IV del Compuesto 1 se almacenaron a 60-65 °C en un vial cerrado con tapón para varios lapsos de tiempo. Los resultados se presentan en la Tabla 11. Las Formas II y III del Compuesto 1 permanecieron sin cambiar en estas condiciones. La Forma IV del Compuesto 1 se convirtió en una mezcla de las Formas II y III tras 10 días a 60-65 °C.

10

Tabla 11

Forma inicial	3 días	10 días	18 días
II	II	II	II
III	III	III	III
IV	II, III, y IV	II y III	II y III

EJEMPLO 16

Eficacia del conmutador génico del Compuesto 1

15

Se llevaron a cabo los ensayos del conmutador génico celular transfectando las siguientes construcciones en células de fibroblastos embrionarios de ratón (NIH3T3). Los dominios D, E, y F naturales de a) EcR de *C. fumiferana* (CfEcR-DEF), y b) EcR de *C. fumiferana* con una mutación E274V/V390I/Y410E (VY-CfEcR-DEF), se fusionaron a GAL4-DBD y se colocaron bajo el control del promotor de CMV en un vector pBIND (Promega Corporation, Madison, WI, EE. UU.). Se han descrito previamente un RXR quimérico de RXR β de *Homo sapiens* y un RXR de *Locusta migratoria* fusionados a VP16-AD y bajo el control de un promotor SV40e. (Véase, Kothapalli et al., *Dev. Genet.* 17:319-330 (1995); Palli, et al., *FEBS J.* 272:5979-5990 (2005); y la patente de EE.UU. n.º 7.935.510 B2). El plásmido indicador de la luciferasa inducible, pFRLuc, (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA, USA) contiene cinco copias del elemento de respuesta GAL4 y un promotor mínimo sintético.

20

25

en condiciones de ensayo normalizadas, se ensayó el Compuesto 1 a 8 dosis de 0,01-33 μ M y la concentración final de DMSO fue de 0,33 % en los pocillos de control y de tratamiento. Cuando fue necesario, el Compuesto 1 se ensayó a concentraciones más bajas. Tras 48 horas después del tratamiento y la incubación de la transfección, se evaluaron las células para la actividad de la luciferasa utilizando el sistema de ensayo de la luciferasa Bright-Glo™ (Promega Corporation, Madison, WI, EE.UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se llevaron a cabo los ensayos mínimamente por duplicado y los ensayos definitivos tanto como seis veces. Se ajustaron los datos a una curva sigmoidea de respuesta a la dosis. El Max FI = máximo de veces de inducción con respecto a un control positivo. Los resultados se presentan en la tabla 12.

30

35

Tabla 12

Ensayo	Tipo de resultado	Valor
WT-Cf EcR	CE ₅₀	1,8 nM 0,99
	EI Max FI	
VY-CfEcR	CE ₅₀	0,133 nM 0,88
	EI Max FI	

EJEMPLO 17

Estudio clínico

40

La seguridad, tolerancia, función transgénica, y los efectos inmunológicos de la(s) inyección(ones) intratumoral(es) de las células dendríticas autólogas transducidas con adenovirus genomanipuladas para expresar hIL-12 y uno o más inmunomoduladores diferentes bajo el control del RTS®, en sujetos humanos con melanoma en el estadio III y IV se evaluó a través de procedimientos tales como los descritos a continuación.

45

Se llevó a cabo un estudio que implicaba un estudio con sujetos humanos con melanoma en el estadio III y IV en 4 cohortes (grupo) de sujetos, recibiendo cada sujeto una única inyección intratumoral (en un tumor de melanoma) de células dendríticas (DC) autólogas transducidas con adenovirus (reinsertadas en el mismo sujeto del que proceden) genomanipuladas para expresar la interleuquina-12 humana (hIL-12), y uno o más inmunomoduladores diferentes, a una dosis de 5×10^7 en combinación con dosis orales diarias de una o más formas polimórficas cristalinas del Compuesto 1 o una composición de las mismas (denominada en su conjunto en este ejemplo "fármaco activador"). El estudio utilizará inyecciones de células dendríticas transducidas *ex vivo* (después las células se eliminaron de los sujetos) con un vector adenovírico para la expresión inducible de IL-12 humana y uno o más inmunomoduladores diferentes. La producción de IL-12 y el uno o más inmunomoduladores diferentes se "activó" (indujo) a partir de las DC inyectadas mediante la activación del RTS® mediante la administración oral del fármaco activador. La seguridad y la tolerancia se evaluaron a través de exámenes físicos (incluyendo el estatus de comportamiento ECOG), mediciones de las constantes vitales, química sérica, análisis de orina, hematología, eventos adversos con "efectos secundarios", y anticuerpos y respuesta inmunocelular a los adenovirus, componentes de RTS®, y del fármaco activador. Para evaluar el progreso, una única dosis y la farmacocinética/ADME en estado estacionario del fármaco activador, análisis de los niveles de hIL-12, otros niveles de inmunomoduladores, y respuestas inmunocelulares (linfocitos T) en biopsias de los tumores diana, drenaje de ganglios linfáticos, y circulación periférica, así como se midió el perfil sérico de la citoquina.

Por ejemplo, 16 sujetos con melanoma en el estadio III y IV se dividieron en cuatro cohortes conteniendo las cohortes 1 y 2 tres sujetos y conteniendo las cohortes 3 y 4 5 sujetos. Todos los sujetos recibirán una única inyección intratumoral de 5×10^7 DC autólogas transducidas con un vector adenovírico que codifica IL-12 humana y uno o más inmunomoduladores diferentes bajo el control de RTS®. Por ejemplo, se administró a los sujetos una inyección intratumoral de DC autólogas transducidas con un vector adenovírico que codifica IL-12 humana bajo el control de RTS® y un inmunomodulador tal como IL-15 o IL-21.

Los sujetos recibirán una única dosis oral diaria del fármaco activador (cohorte 1:0,01 mg/kg, cohorte 2:0,1 mg/kg, cohorte 3:1,0 mg/kg o cohorte 4:3 mg/kg) la primera dosis comenzando aproximadamente 3 horas antes de la inyección de DC en el día 1 y continuando durante 13 días consecutivos más. La(s) inyección(ones) de células dendríticas autólogas transducidas adenovíricamente en combinación con 14 dosis orales diarias individuales (una vez) de fármaco activador pueden administrarse a sujetos elegible que cumplen los criterios para el retratamiento. Se evaluaron la seguridad, la tolerancia, y la función de las células dendríticas de todos los sujetos en cada grupo de la cohorte 1 durante hasta un mes de la inyección de las células dendríticas genomanipuladas *in vitro* antes de reclutar sujetos para recibir la siguiente dosis más alta del fármaco activador. La evaluación de la seguridad continuará en todos los sujetos durante 3 meses tras la inyección inicial de las células dendríticas genomanipuladas con la posibilidad de extender el periodo de seguimiento a un total de seis meses para vigilar la seguridad del sujeto si se observa toxicidad o el sujeto recibe una inyección o inyecciones adicionales de las células dendríticas.

Dicho estudio demuestra la seguridad y la tolerancia de una única o múltiples inyecciones intratumorales de células dendríticas autólogas transducidas con adenovirus en combinación con el fármaco activador oral en sujetos con melanoma. El estudio proporciona la farmacocinética/ADME en estado estacionario del fármaco activador oral. El estudio demuestra la funcionalidad del RTS® en sujetos midiendo la expresión de hIL-12 y la expresión del uno o más inmunomoduladores diferentes de células dendríticas autólogas transducidas con adenovirus en el tumor diana y/o el drenaje de los ganglios linfáticos en respuesta a la activación del RTS® mediante la administración oral del fármaco activador. Asimismo, el estudio demuestra los efectos inmunológicos de las células dendríticas autólogas transducidas con adenovirus en términos de la respuesta inmunocelular en el tumor diana, el drenaje de los ganglios linfáticos, y la circulación periférica tras la administración oral del fármaco activador.

Se selecciona el melanoma como un cáncer ilustrativo. El melanoma en particular entre los tumores sólidos ha mostrado responder a las estrategias de inmunoterapia, y los tumores de melanoma son fácilmente accesibles para la inyección intratumoral y la biopsia. Los sujetos incluidos en el estudio tienen melanoma en estadio III o IV inoperables, que tienen al menos 0,5 cm de diámetro, cualquier grosor del tumor, cualquier número de ganglios linfáticos implicados, en metástasis en tránsito, o metástasis distantes.

Se ha de entender que las realizaciones e ilustraciones que se han descrito previamente no deben interpretarse como limitativas en cualquier sentido del alcance de la divulgación, y que las reivindicaciones que se presentan en el presente documento pretenden incluir todas las realizaciones e ilustraciones presentadas explícitamente o no en el presente documento

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> INTREXON CORPORATION
 Hormann, Robert E.
 Shulman, Inna
 Rodel, Eva
 Hilfiker, Rolf
 De Paul, Susan M.

ES 2 710 212 T3

< 120> DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y USO DE LA MISMA

<130> 2584.107PC01

5 <140> A asignar
<141> 30-08-2012

10 <150> 61/532.368
<151> 08-09-2011

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1
<211> 240
<212> PRT
<213> Choristoneura fumiferana

20 <400> 1

ES 2 710 212 T3

Leu Thr Ala Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala Arg Leu Ile Trp Tyr Gln
 1 5 10 15

Asp Gly Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu Lys Arg Ile Thr Gln
 20 25 30

Thr Trp Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu Ser Asp Thr Pro Phe
 35 40 45

Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val Gln Leu Ile Val Glu
 50 55 60

Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys Ile Ser Gln Pro Asp Gln
 65 70 75 80

Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val Met Met Leu Arg Val
 85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Val Leu Phe Ala Asn Asn
 100 105 110

Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Tyr Val
 115 120 125

Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu
 130 135 140

Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Phe Ser Asp
 145 150 155 160

Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu Glu Ile Gln Arg Tyr
 165 170 175

Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn Gln Leu Ser Gly Ser
 180 185 190

Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu Ser Ile Leu Ser Glu
 195 200 205

Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met Cys Ile Ser Leu Lys
 210 215 220

Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val
 225 230 235 240

5 <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Heloquinestatina

10 <400> 2

Gly Pro Pro Tyr Gln Pro Leu Val Pro Arg
 1 5 10

REIVINDICACIONES

1. La Forma III cristalina de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, caracterizada por tener un modelo de difracción de rayos x en polvo con picos a 8,14, 8,52, 9,62, 11,02, 11,90, 12,16, 14,02, 14,62, 17,00, 17,88, 18,56, 19,02, 19,24, 20,51, 20,93, 22,19, 22,73, 23,22, 24,31, 24,53, 25,91, 26,22, 27,36, 27,73, 28,70, 30,84, 31,52, 32,30, 33,19, y 34,39 grados 2 θ .
2. La Forma III cristalina de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de la reivindicación 1, en la que dicha N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico es la Forma III pura.
3. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de las reivindicaciones 1 o 2 que tiene una distribución del tamaño de partículas promedio de aproximadamente 10 μm o menos.
4. Una composición que comprende la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y uno o más excipientes.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho uno o más excipientes comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en Miglyol 812, fosfolipon 90G, o succinato de tocoferil polietilenglicol 1000, o una mezcla de los mismos.
6. Un método para regular la expresión génica de un gen de interés en una célula hospedadora aislada, comprendiendo el método poner en contacto dicha célula hospedadora con la composición de la reivindicación 4, en el que la célula hospedadora comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.
7. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, lesión o dolencia en un sujeto.
8. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico para el uso de la reivindicación 7, en la que una célula hospedadora en dicho sujeto comprende un polinucleótido que codifica un conmutador génico que comprende un dominio de unión al ligando que se une a la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.
9. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico para el uso de la reivindicación 8, en la que dicha enfermedad, trastorno, lesión o dolencia se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastorno relacionado con el metabolismo, enfermedad renal, anemia, trastorno autoinmunitario, trastorno ocular, trastorno de la sangre, trastorno neurológico, trastorno pulmonar, trastorno reumatológico, y enfermedad infecciosa.
10. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico para el uso de la reivindicación 8, en la que dicho conmutador génico comprende un dominio de unión al ligando del receptor de la ecdisona.
11. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico para el uso de la reivindicación 10, en la que dicha célula hospedadora comprende además un polinucleótido que codifica un péptido, proteína o polipéptido cuya expresión está regulada por dicho conmutador génico.
12. La Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxibenzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico para el uso de la reivindicación 11, en la que dicho polinucleótido codifica IL-12 o una subunidad de la misma.
13. Un método para controlar los insectos, comprendiendo el método poner en contacto dichos insectos o su hábitat con una cantidad eficaz como insecticida de la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición de la misma.
14. Un método para producir la Forma III cristalina pura de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de la reivindicación 2, comprendiendo el método: (a) equilibrar una suspensión de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico cristalina o amorfa durante al menos 0,5 horas en uno o más disolventes no formadores de solvatos a aproximadamente 26 °C o menos; y (b) aislar dicha Forma III cristalina pura de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.
15. Un kit que comprende la Forma III de la N-(1-*terc*-butil-butil)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

Fig. 1

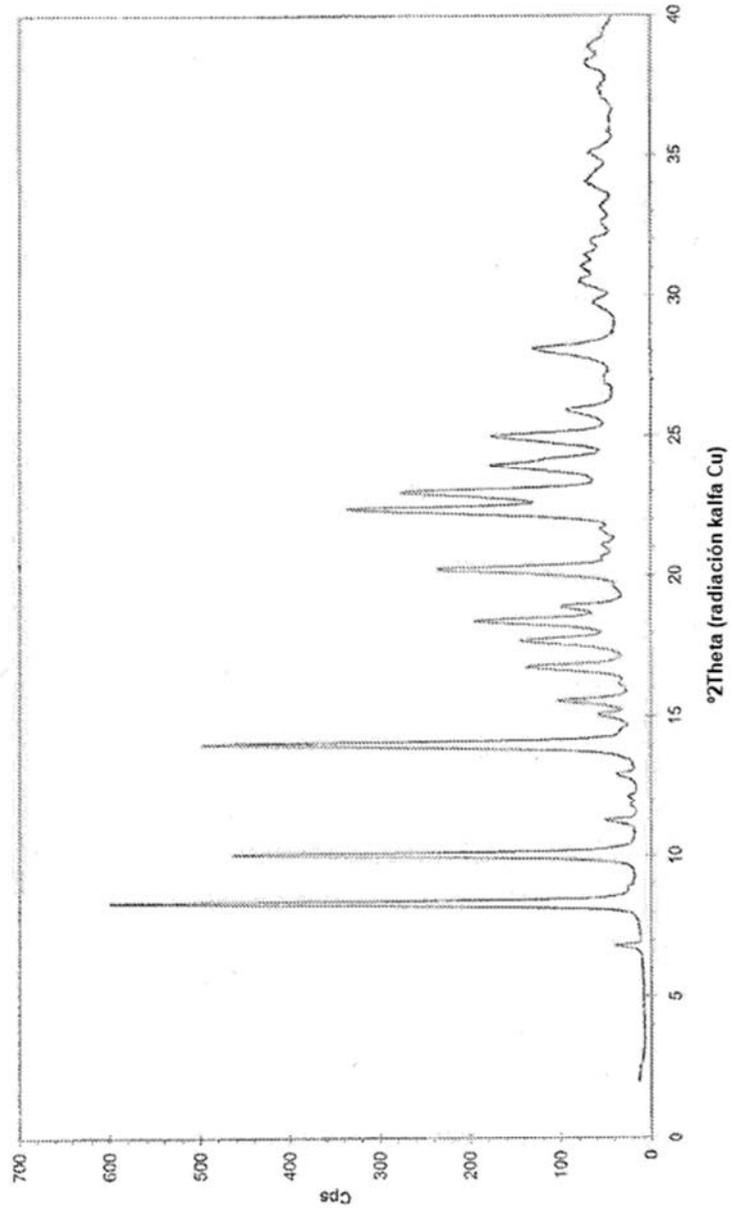


Fig. 2

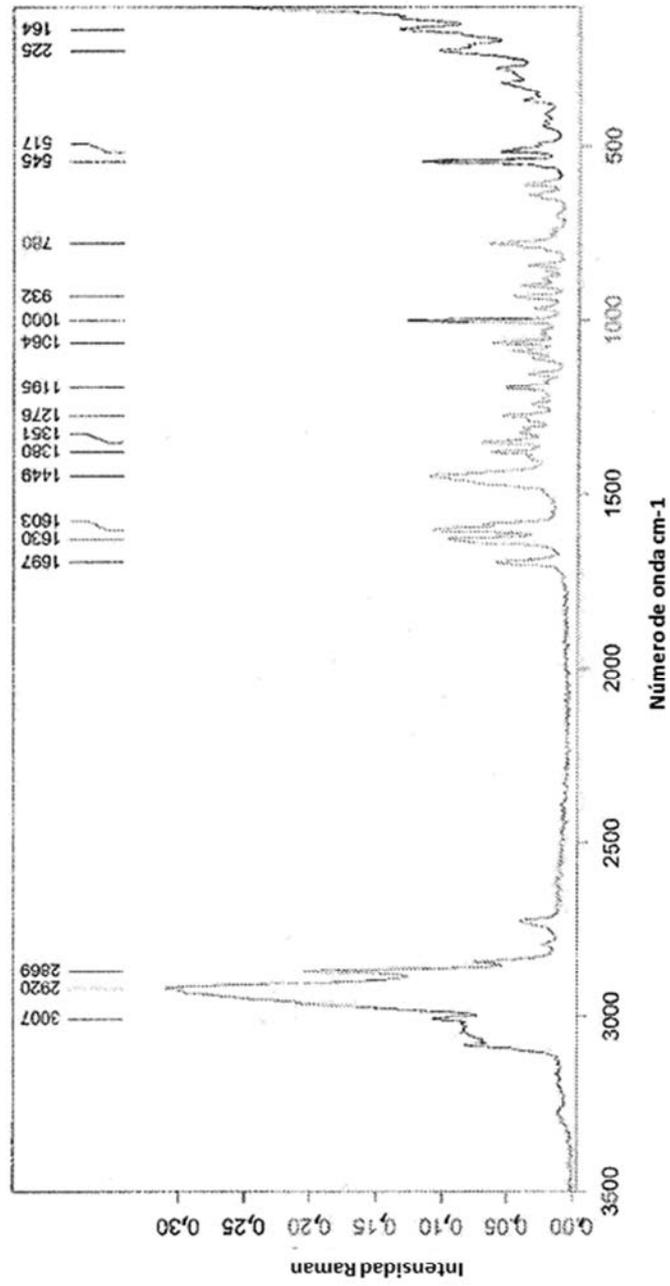


Fig. 3

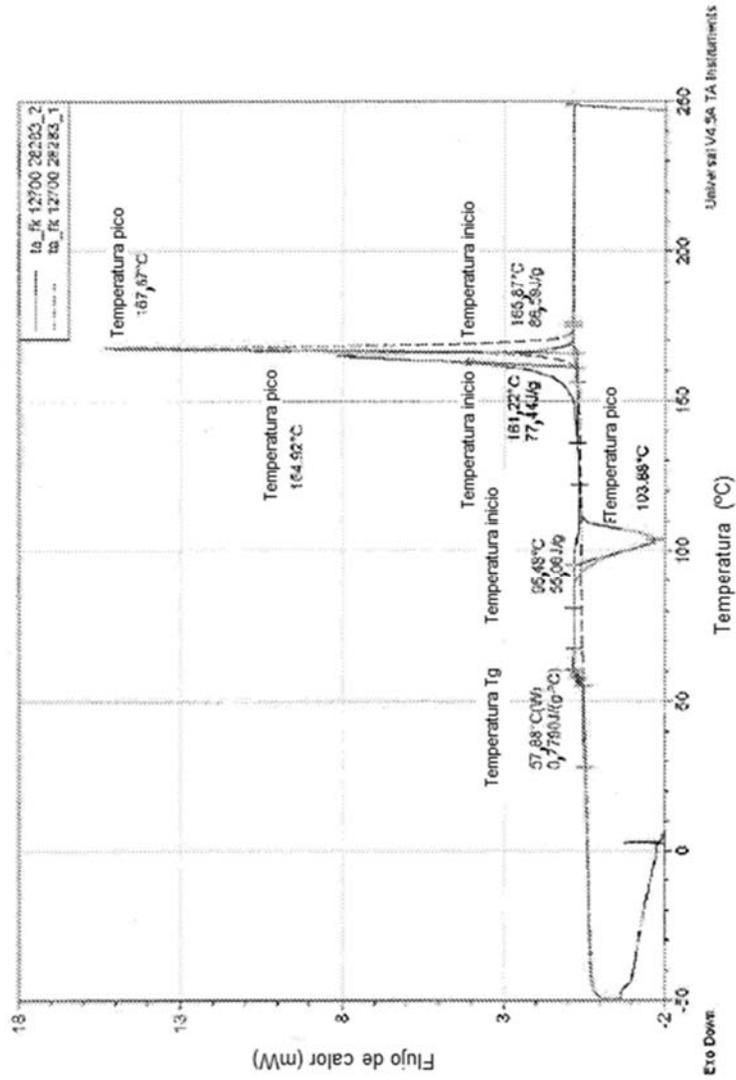


Fig. 4

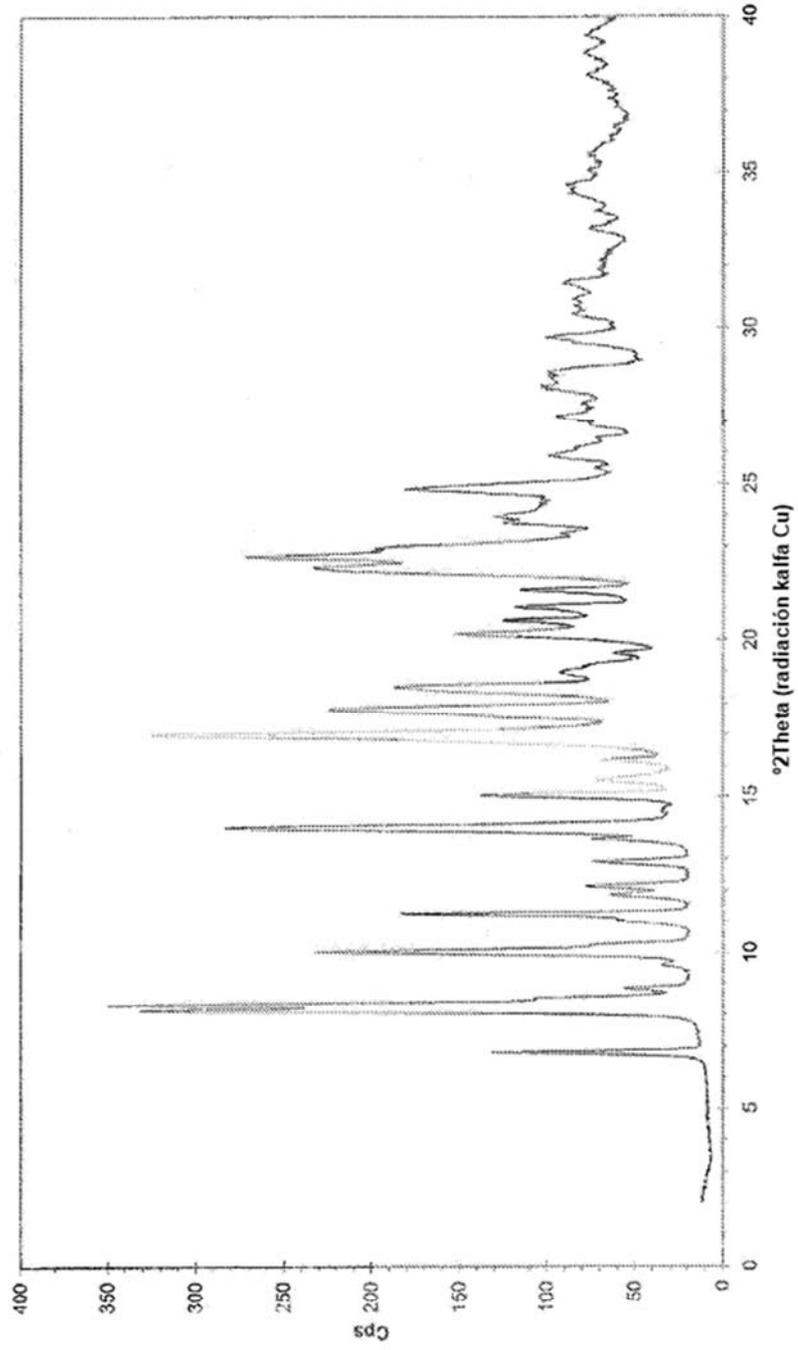


Fig. 5

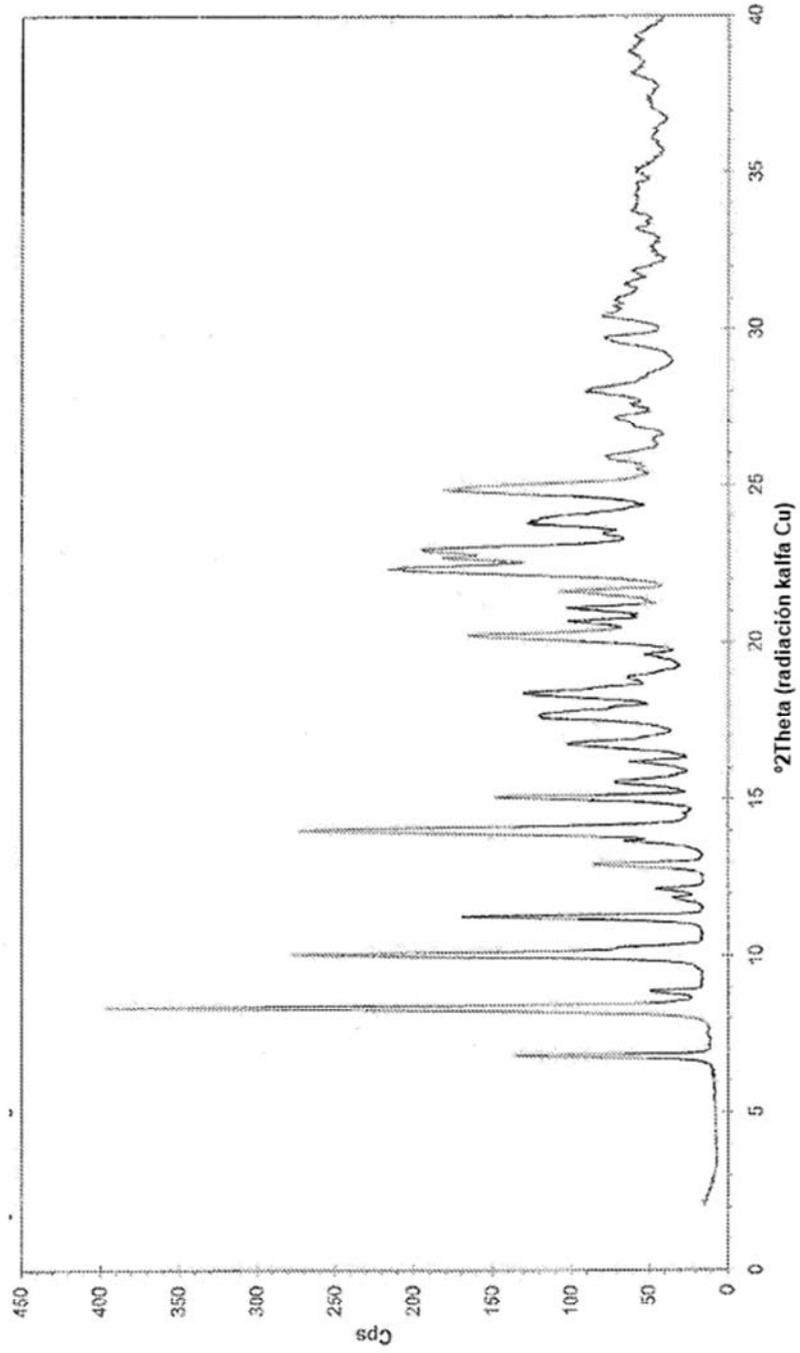


Fig. 6

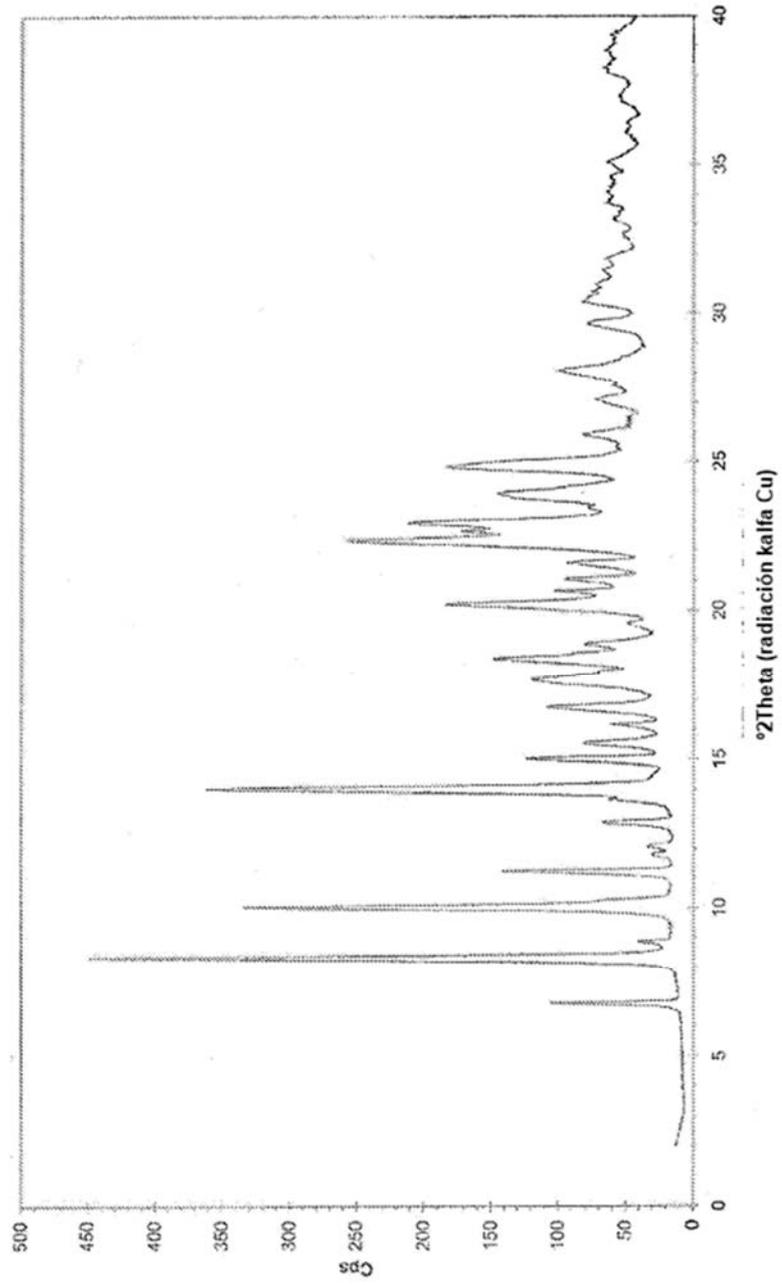


Fig. 7

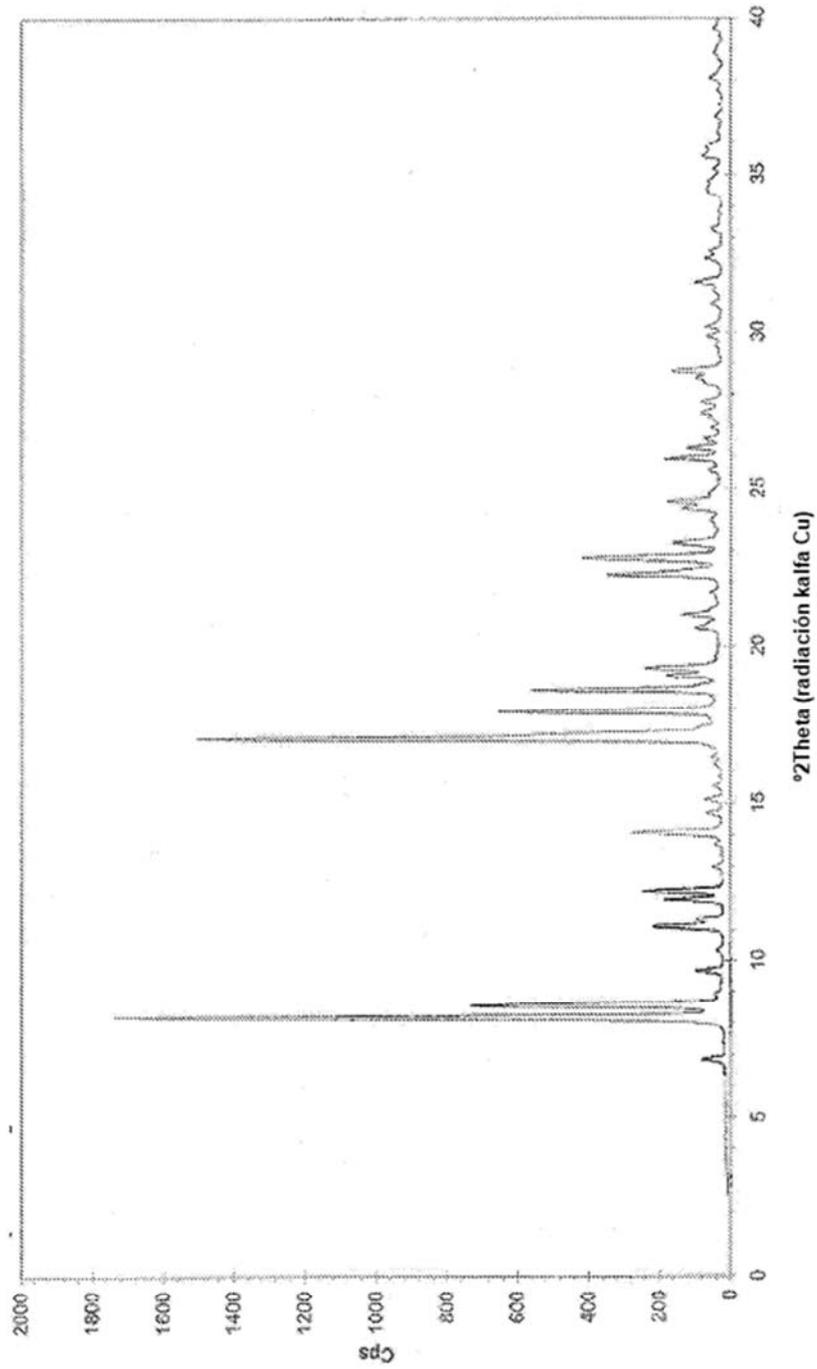


Fig. 8

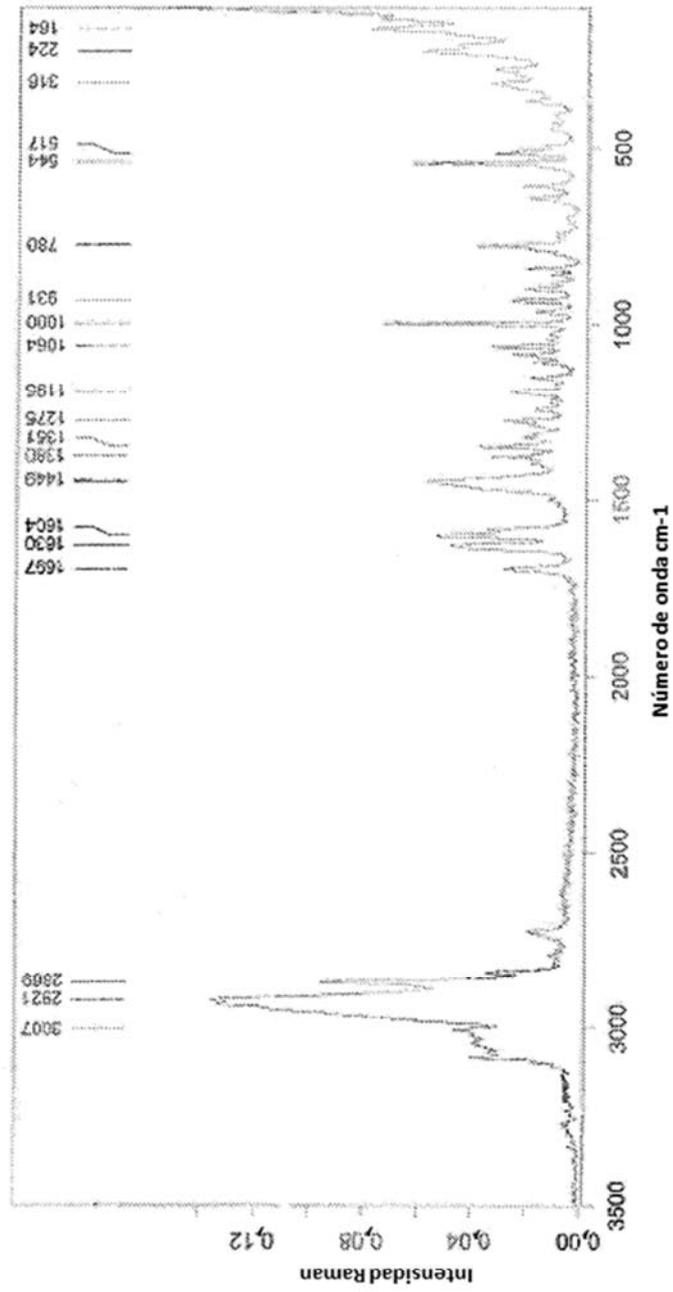


Fig. 9

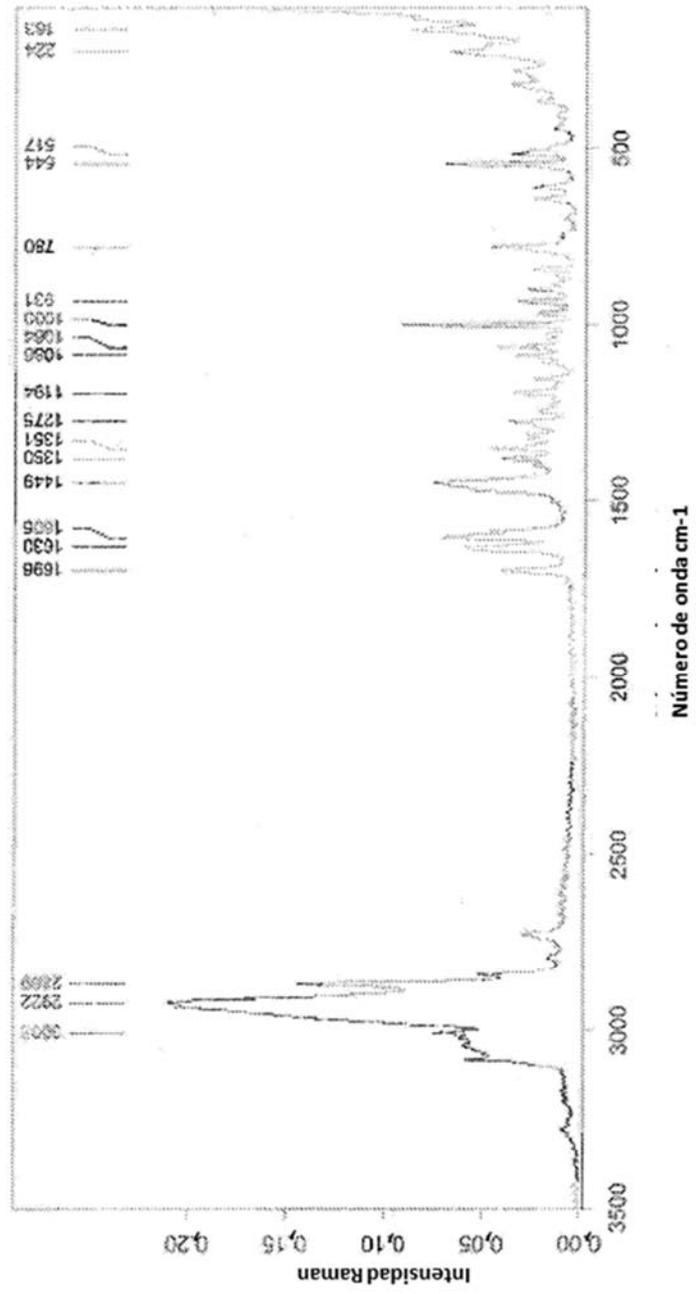


Fig. 10

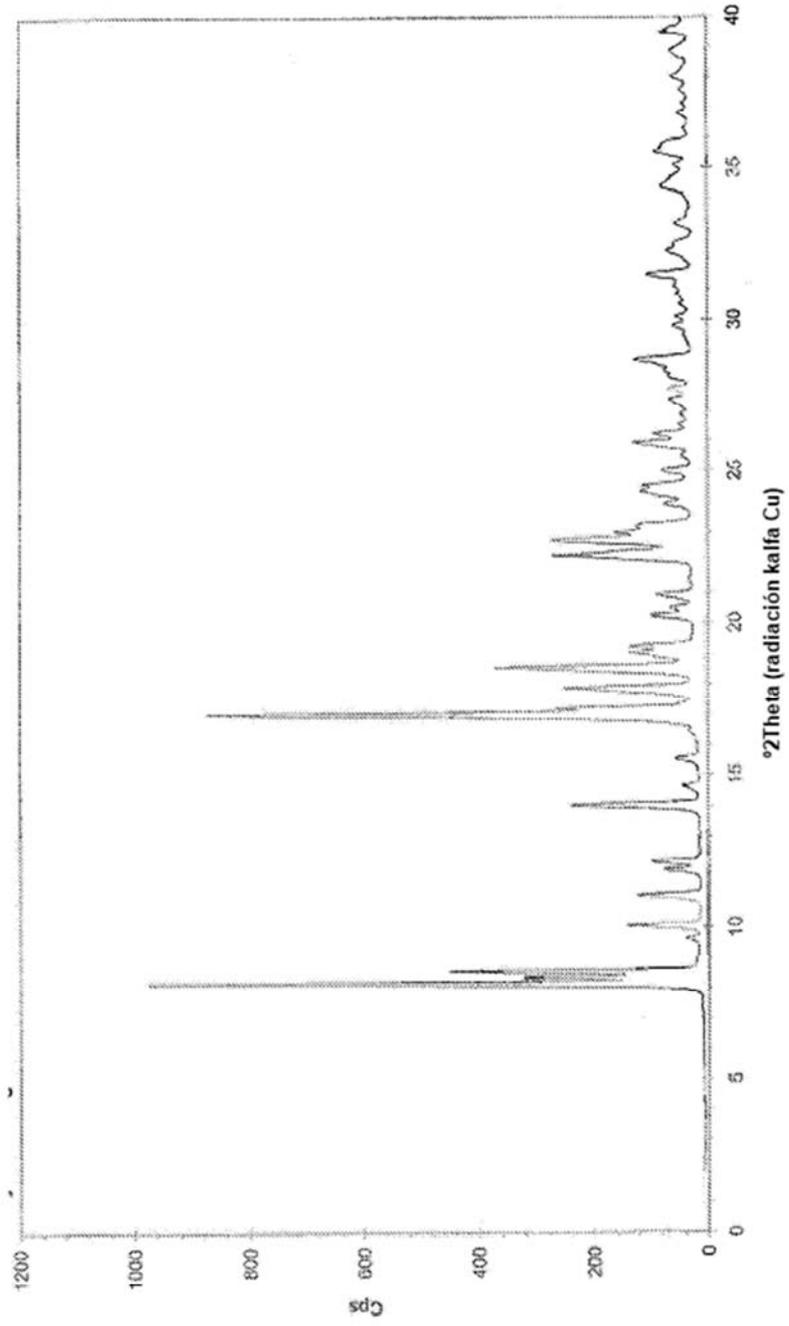


Fig. II

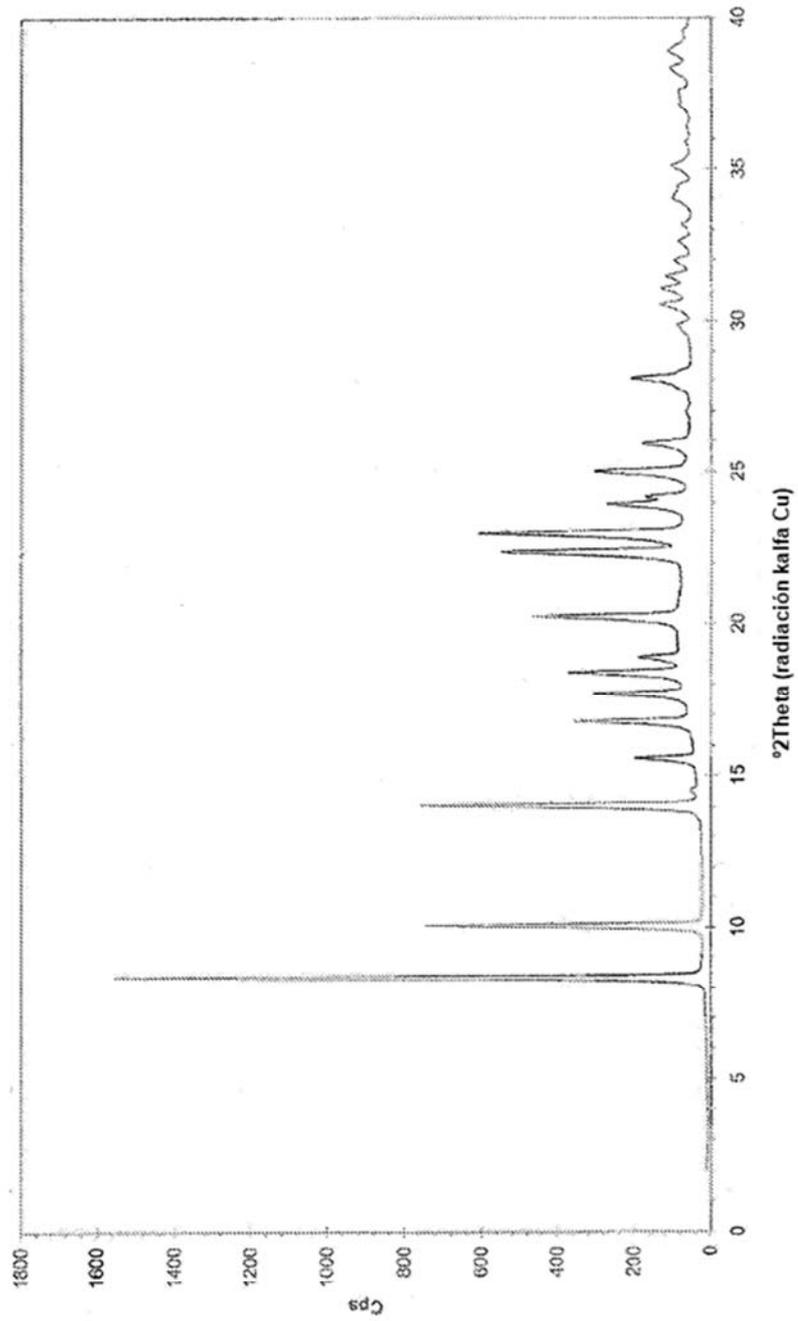


Fig. 12

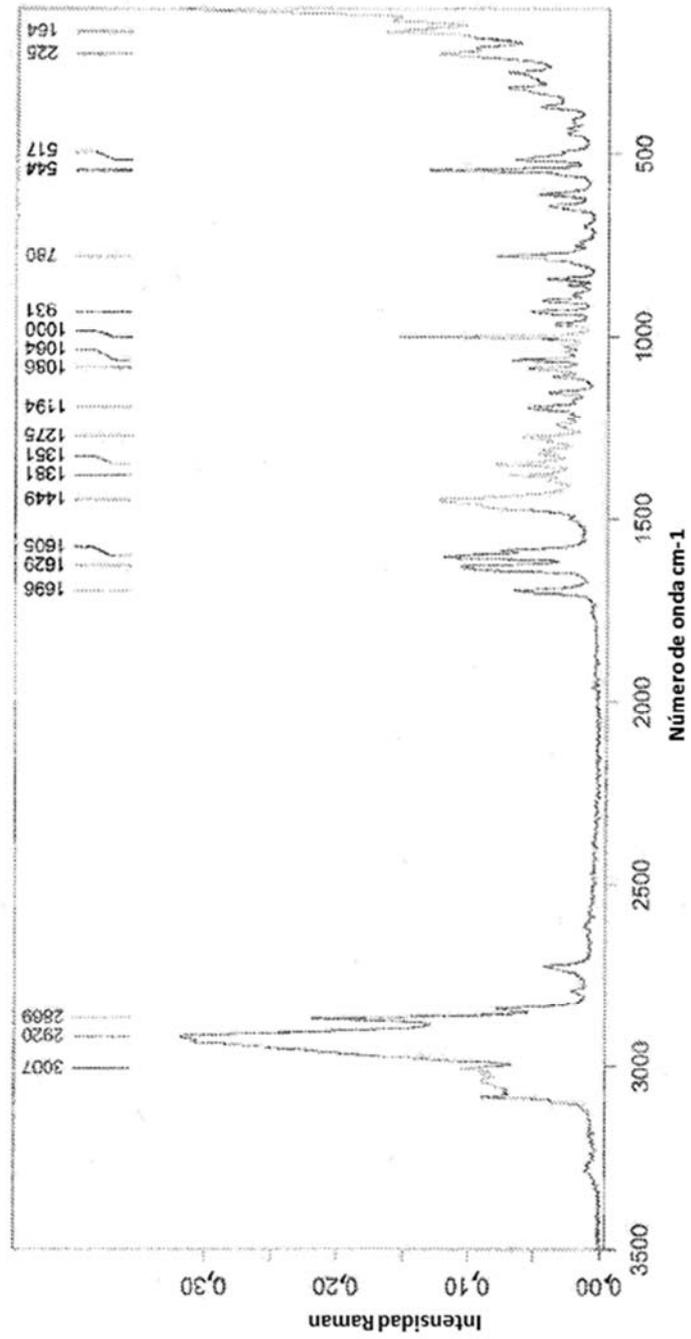


Fig. 14

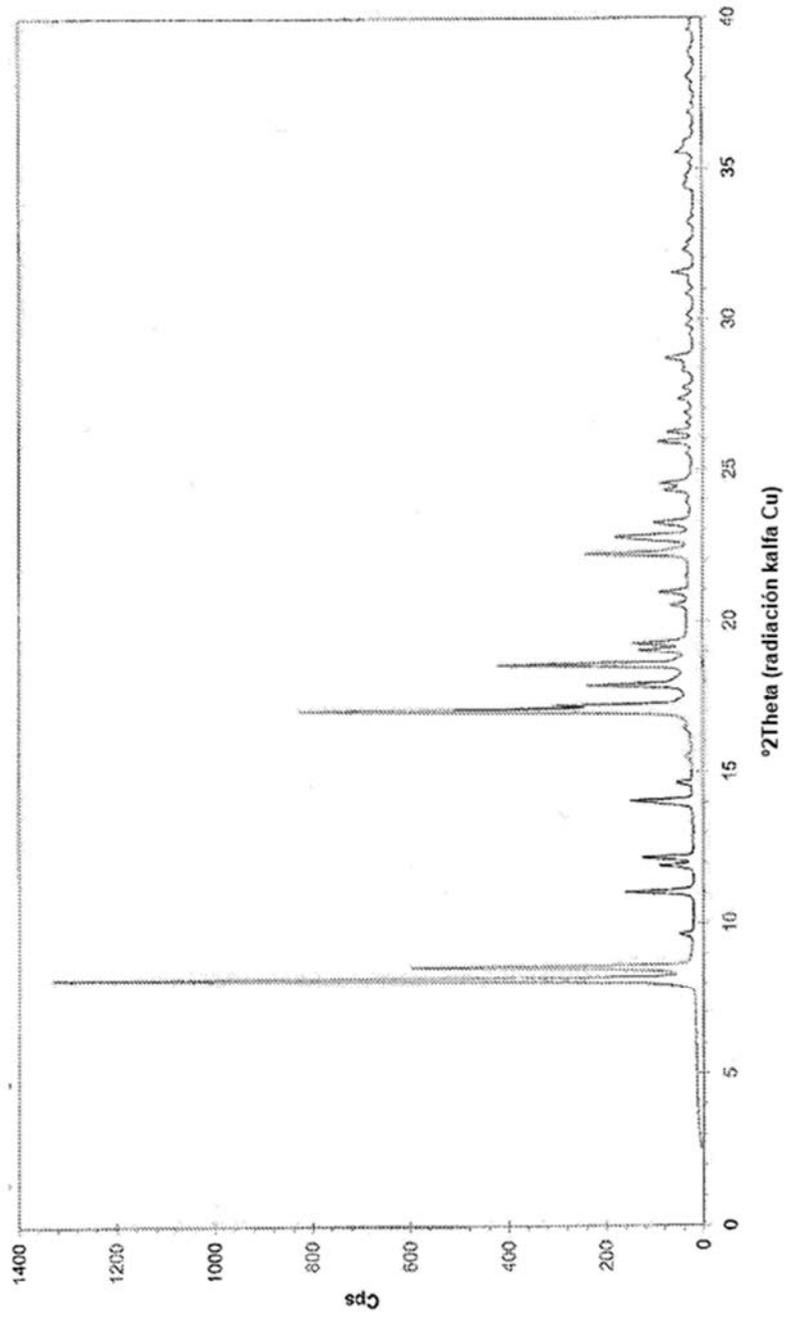


Fig. 15

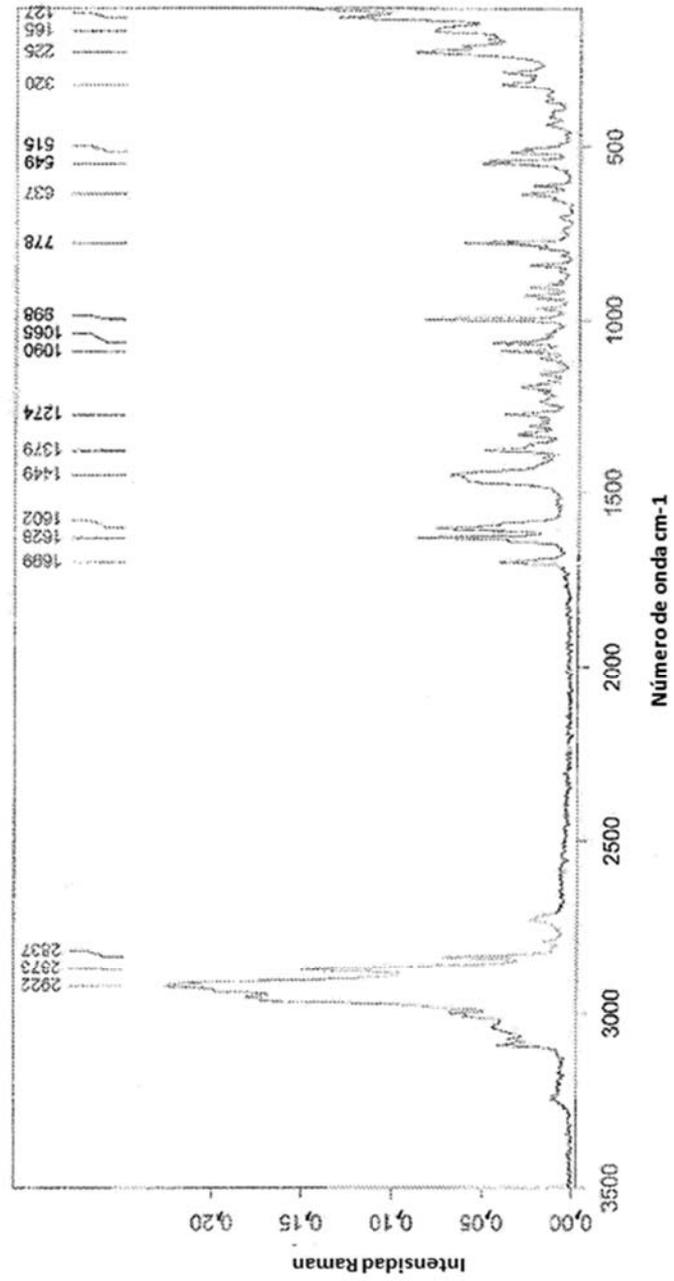


Fig. 16

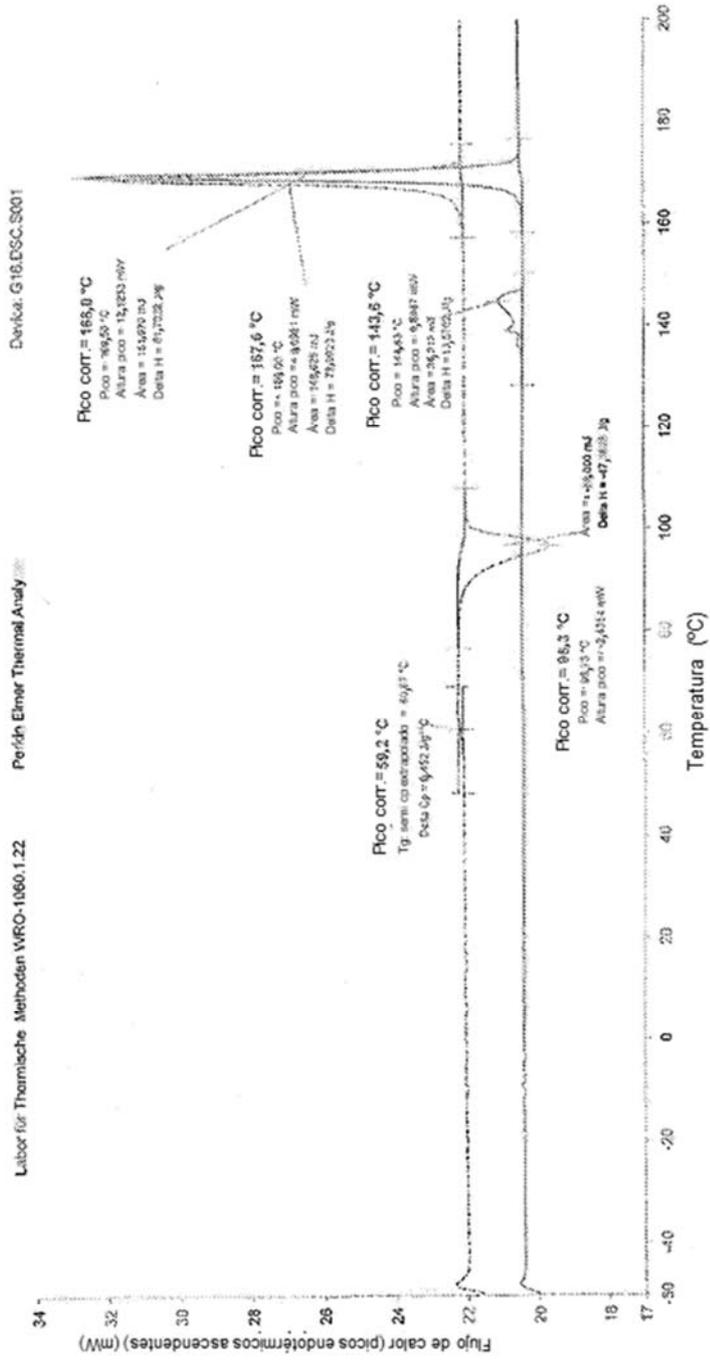


Fig. 17

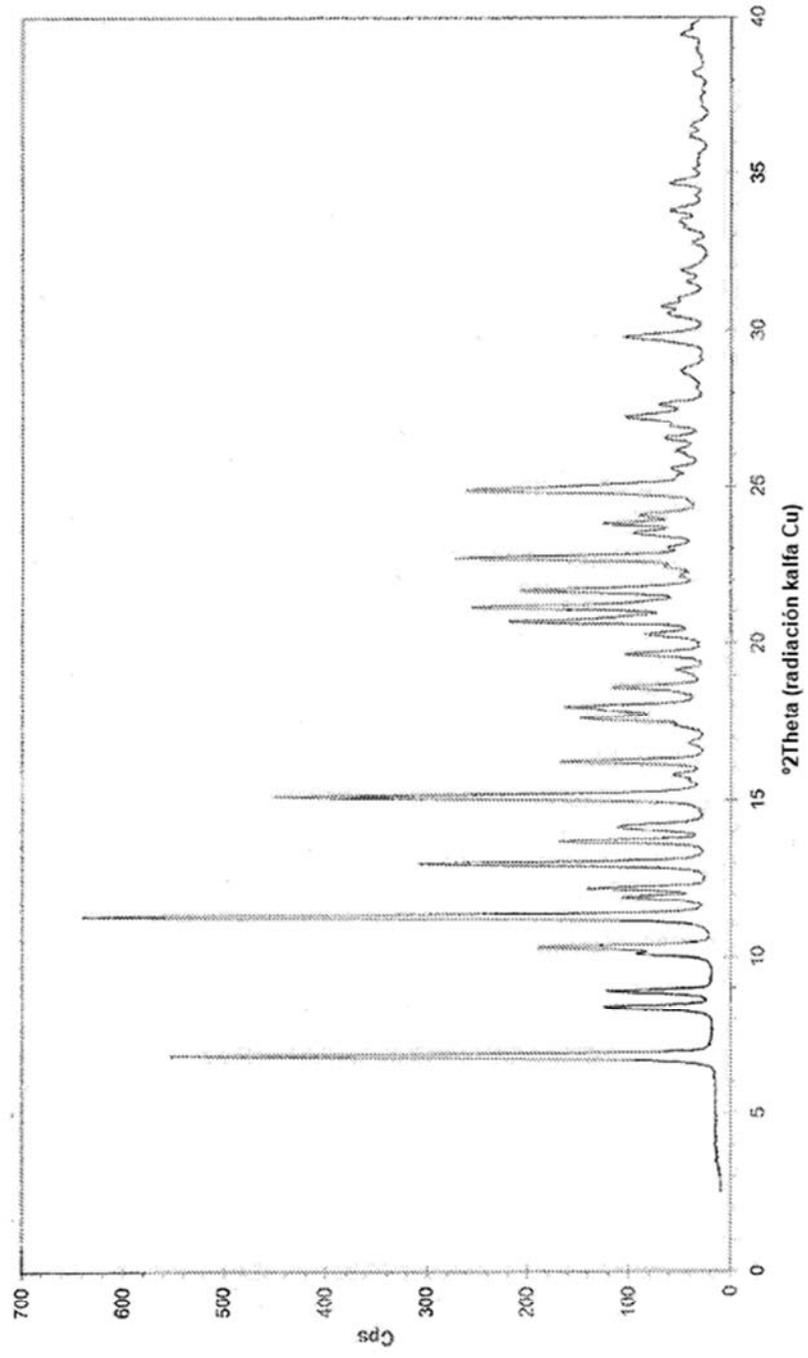


Fig. 18

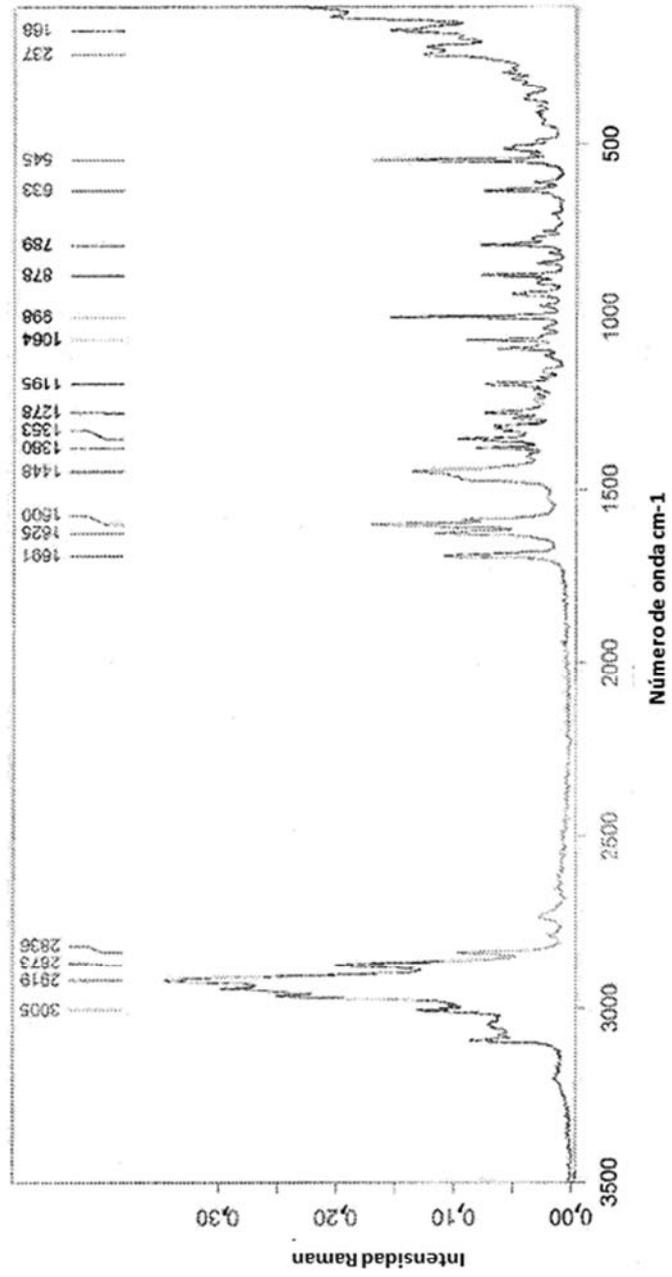


Fig. 19

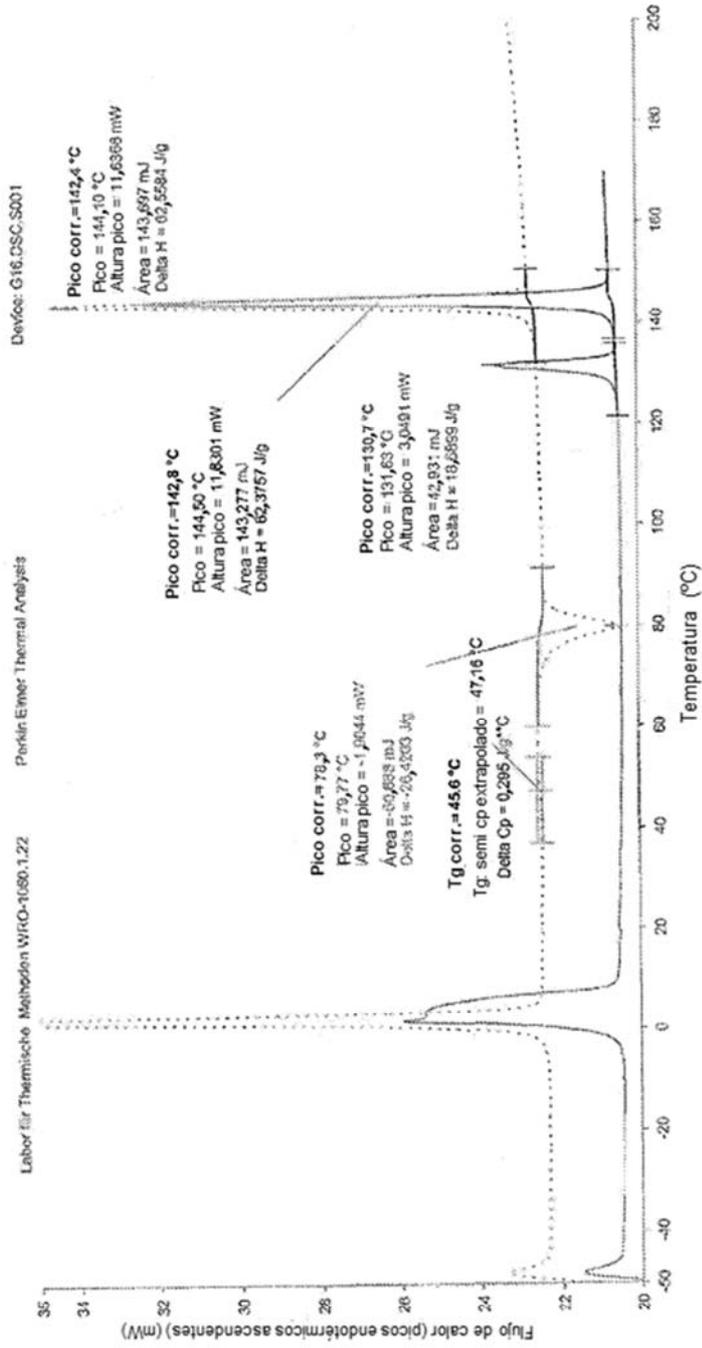


Fig. 20

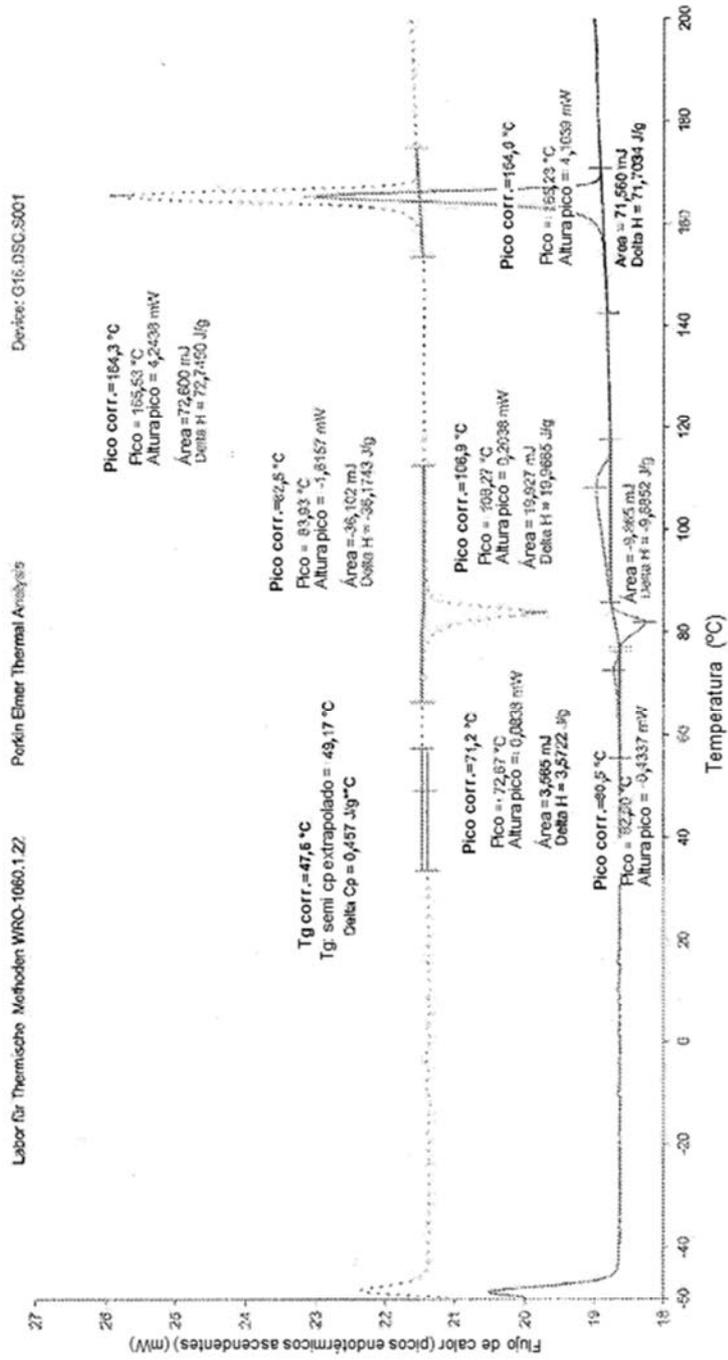


Fig. 21

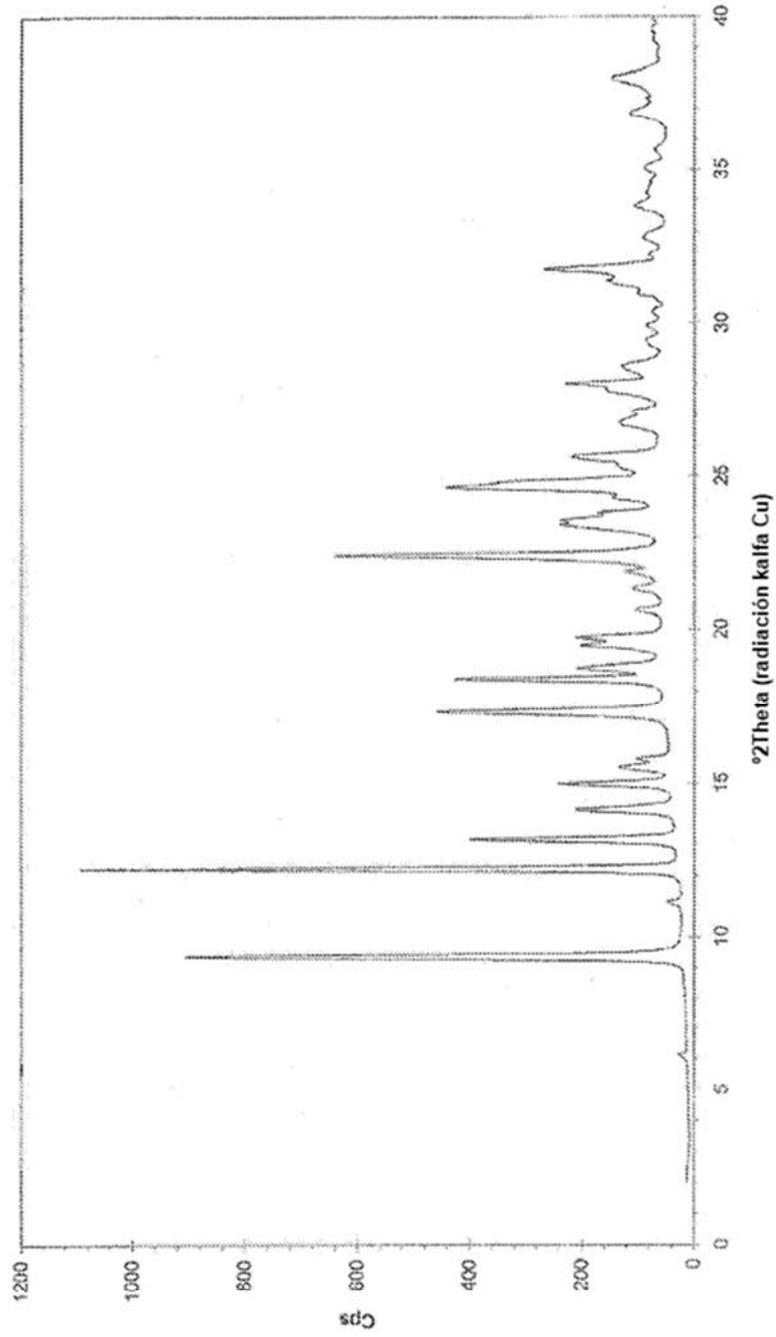


Fig. 22

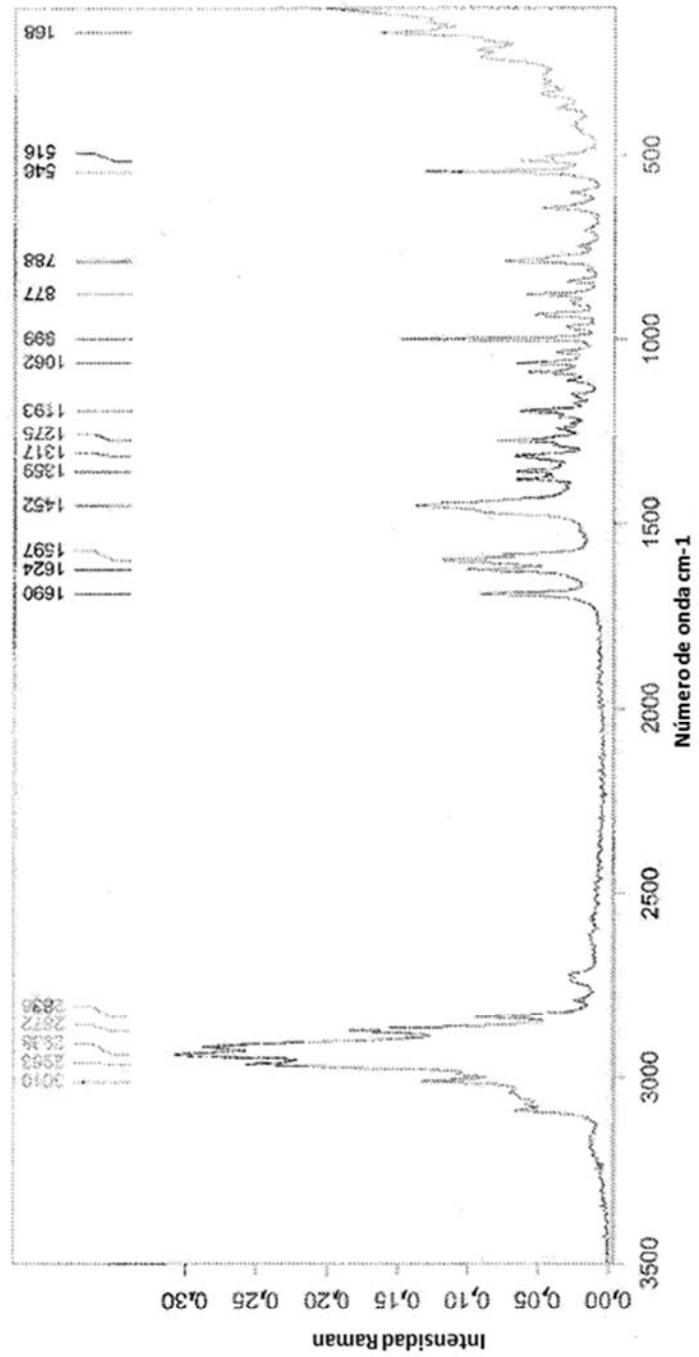


Fig. 23

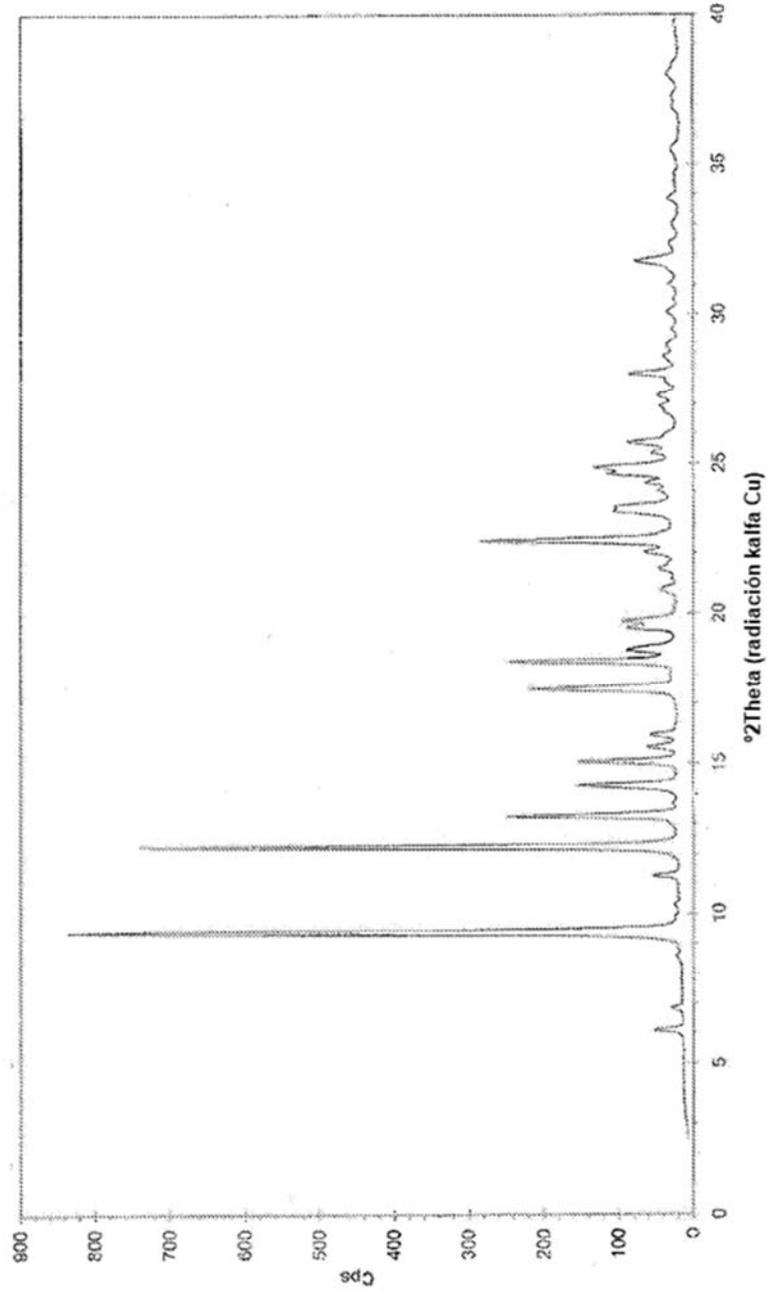


Fig. 24

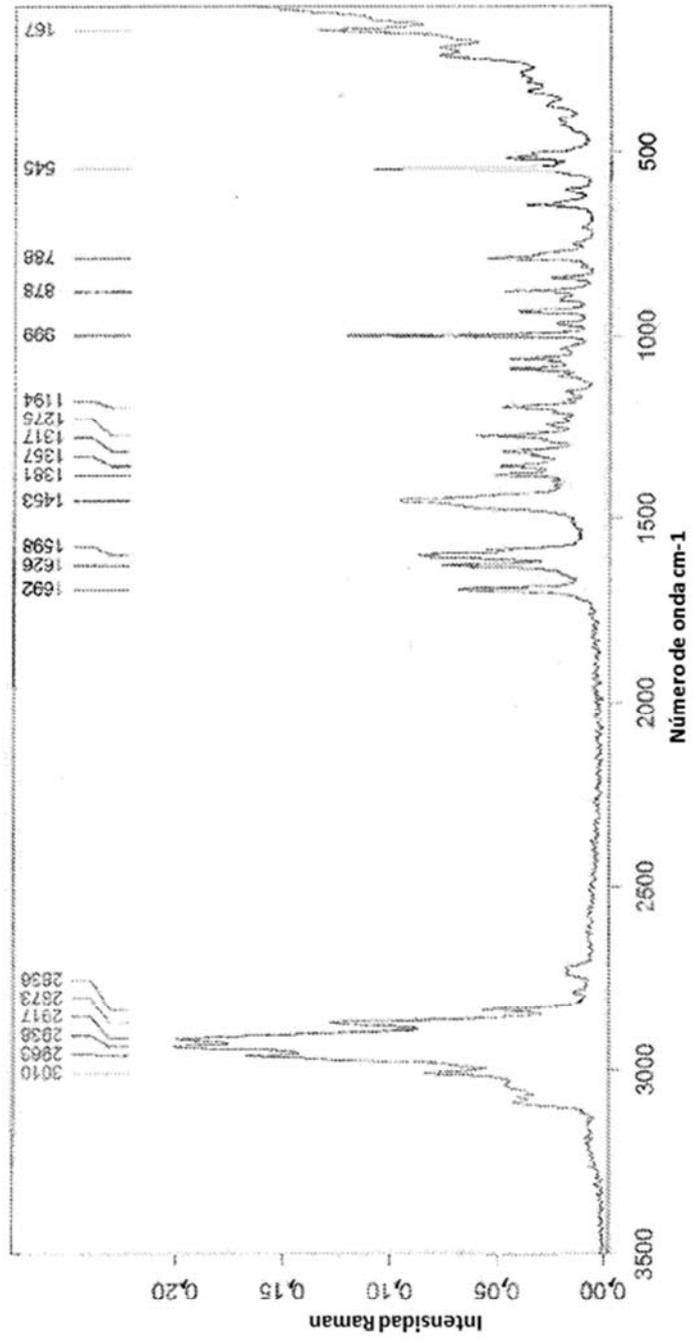


Fig. 25

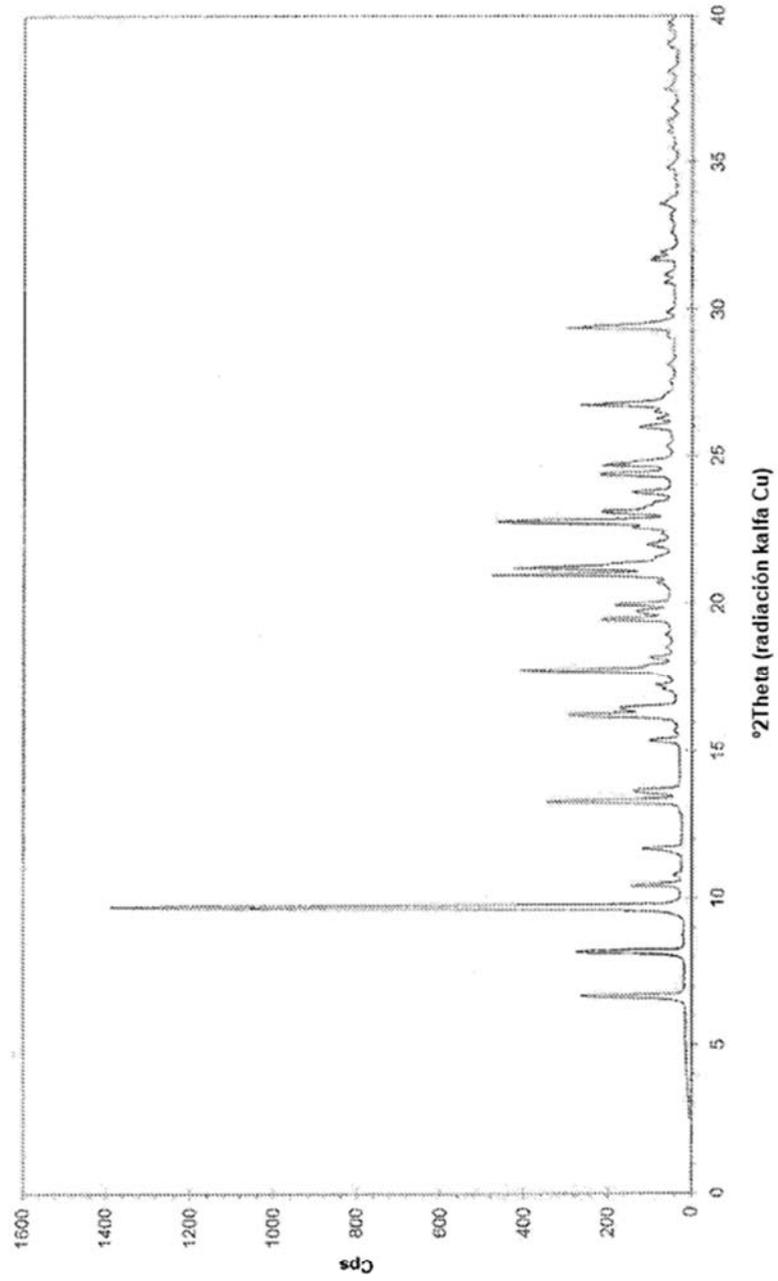


Fig. 26

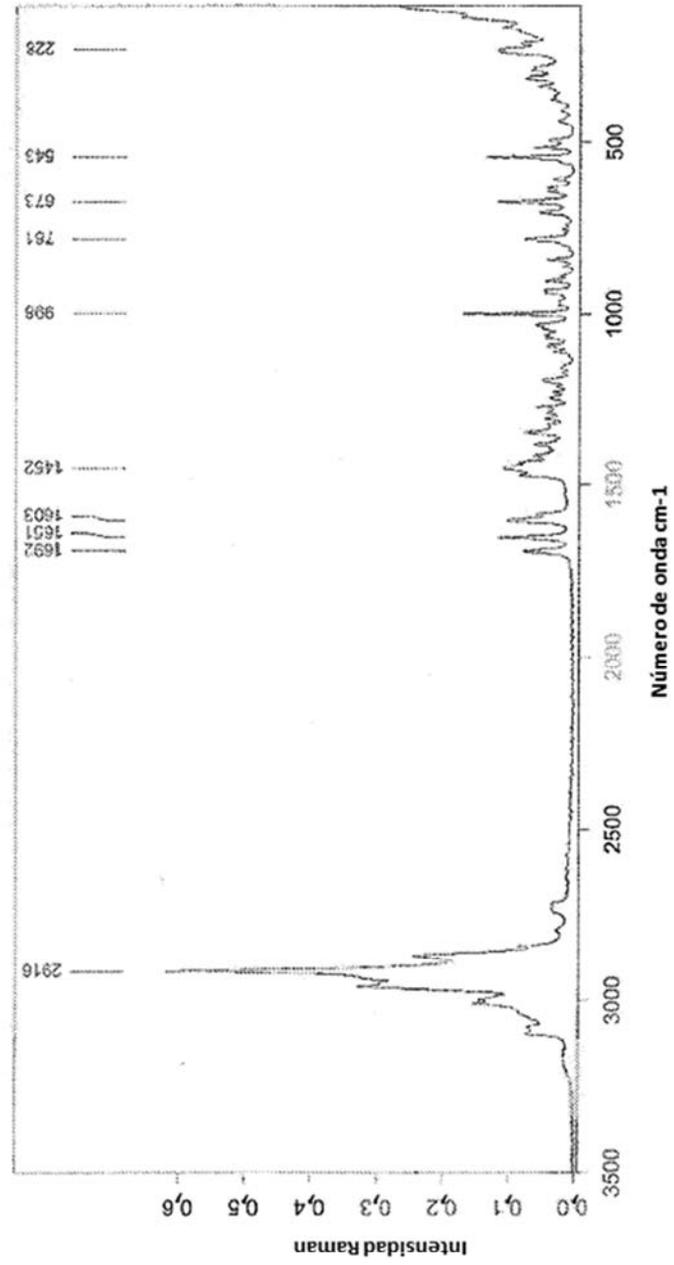


Fig. 27

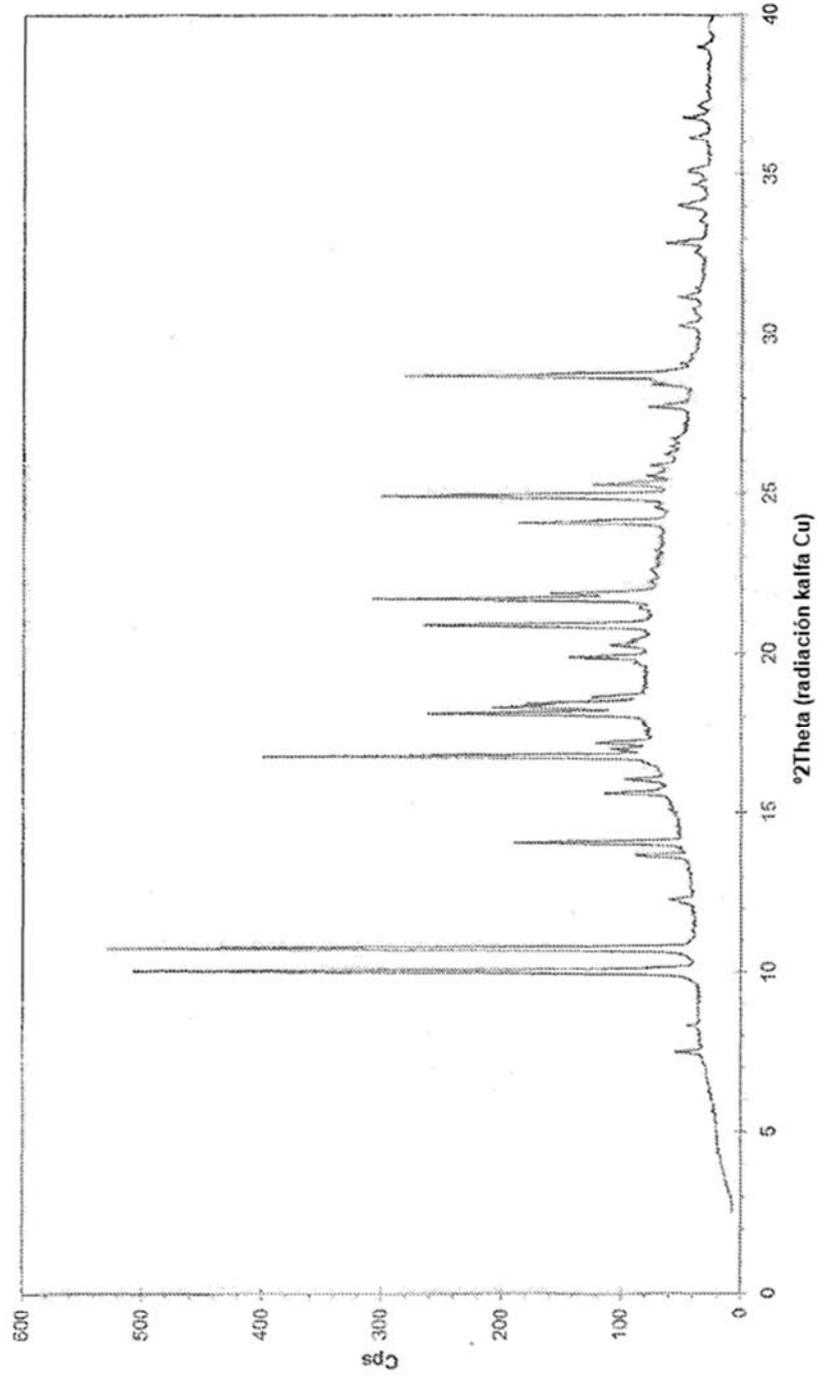


Fig. 28

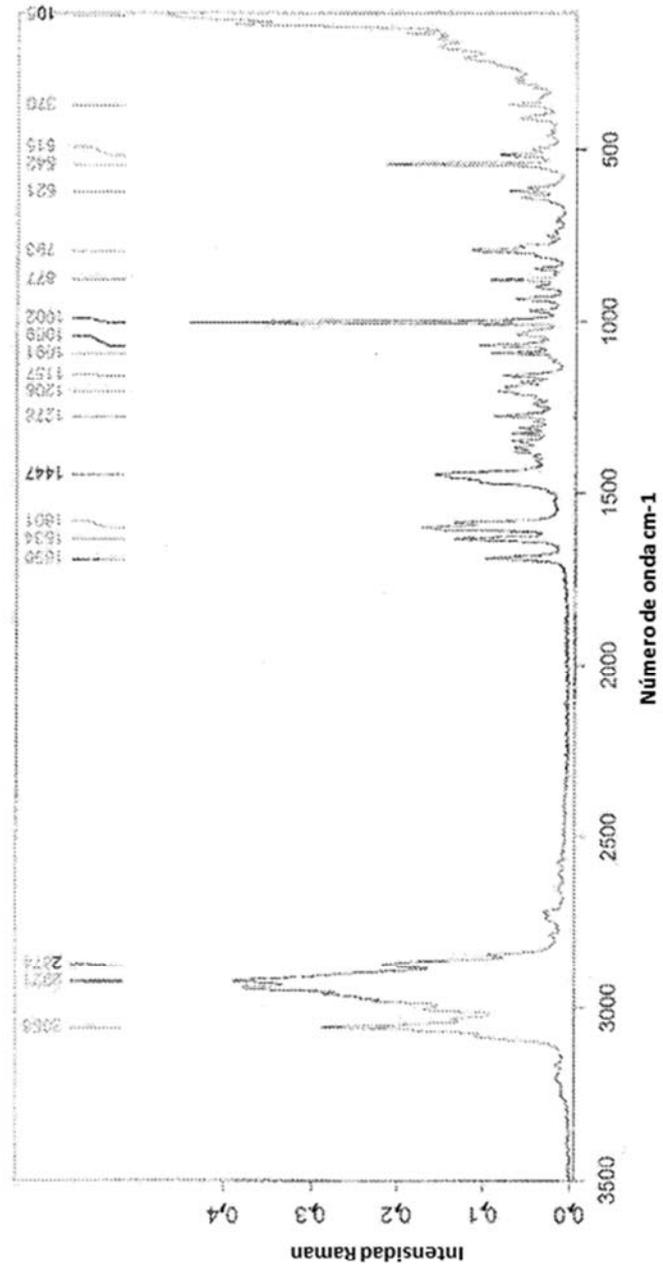


Fig. 29

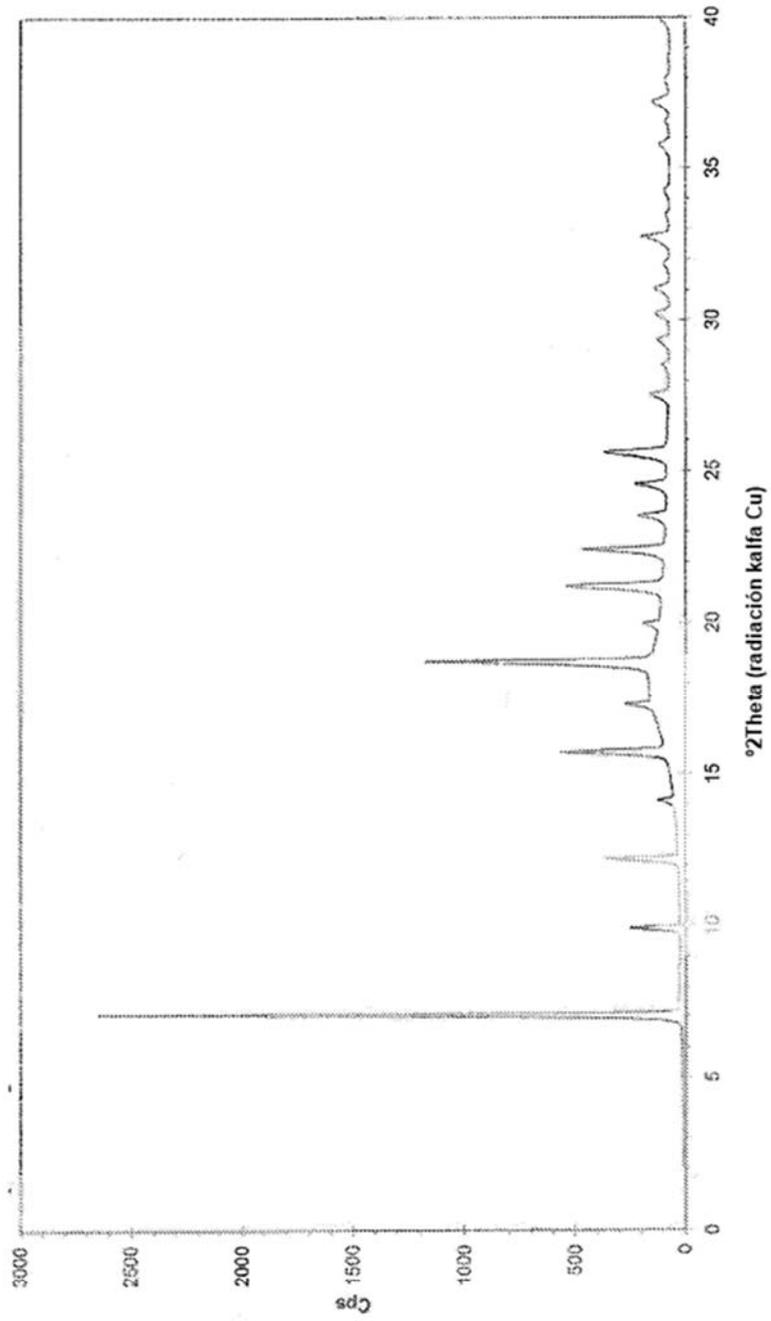


Fig. 30

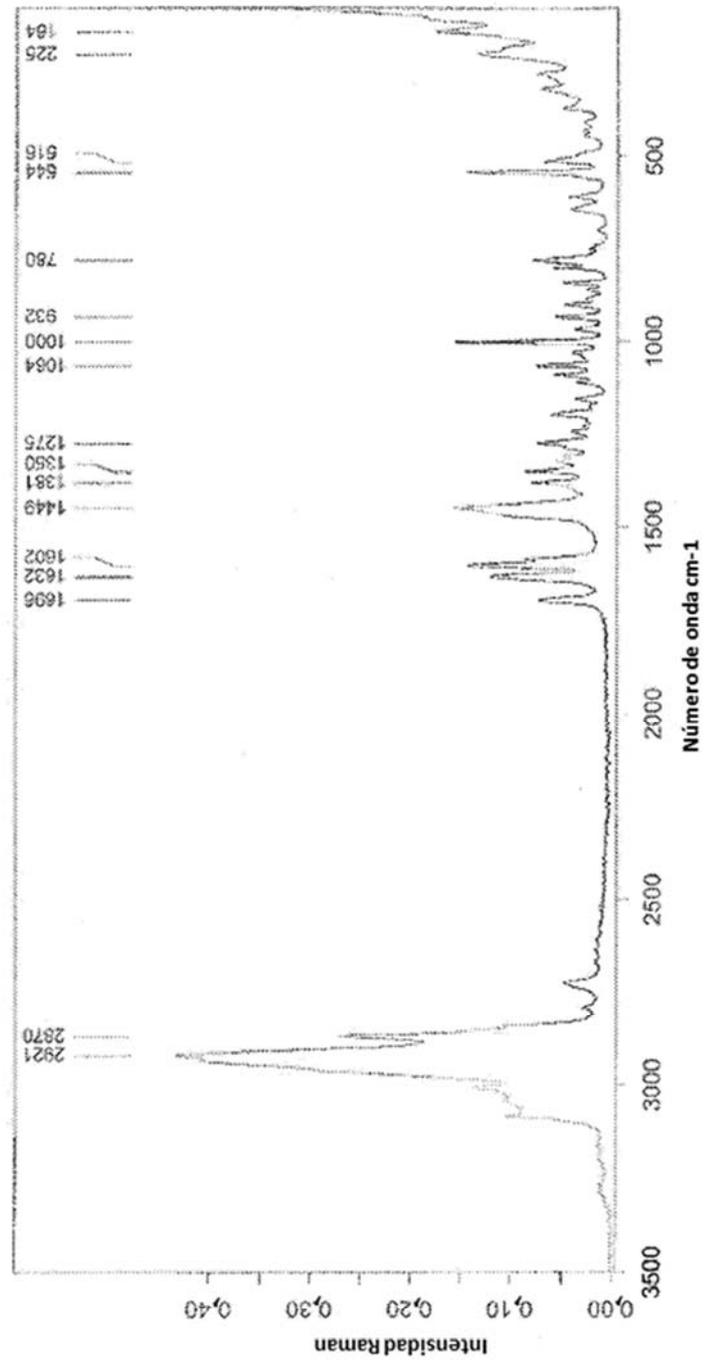


Fig. 31

