



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-132023

54. TÍTULO

FORMAS SOLIDAS QUE COMPENDEN (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA, COMPOSICIONES DE LA MISMA Y USOS DE LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4035

71. SOLICITANTE

CELGENE CORPORATION

DOMICILIO

SUMMIT, ESTADO DE NEW JERSEY? E.U.A.

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO

22. BOGOTÁ, D.C.,

25 OCT. 2010

(FORMA P-10)

27-10-2010
No. Ecu

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132023- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 15:35:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 86 Morris Avenue

Nacionalidad o domicilio: Summit, Estado de
New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____
Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: George W. MULLER - Peter H. SCHAFER - Hon-Wah MAN - Chuansheng GE - Jean
XU

Dirección 250 Windmill Court - 126 John E. Beach Ave. - 27 Grand Way - 9 Breckenridge -
2 Cherry Tree Lane

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, NJ. - Somerset, NJ. - Princeton, NJ. - Mead, NJ. -
Warren, NJ. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/004021

Fecha: 27/03/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/120167 A1

Fecha: 01/10/2009

6

Título (54)

FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENEN (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-
METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA, COMPOSICIONES DE
LA MISMA Y USOS DE LA MISMA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4035

8

Prioridad

Si

☐

No

☒

(33) País de origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

9

Comprobante de pago N°:

49603

Fecha: _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

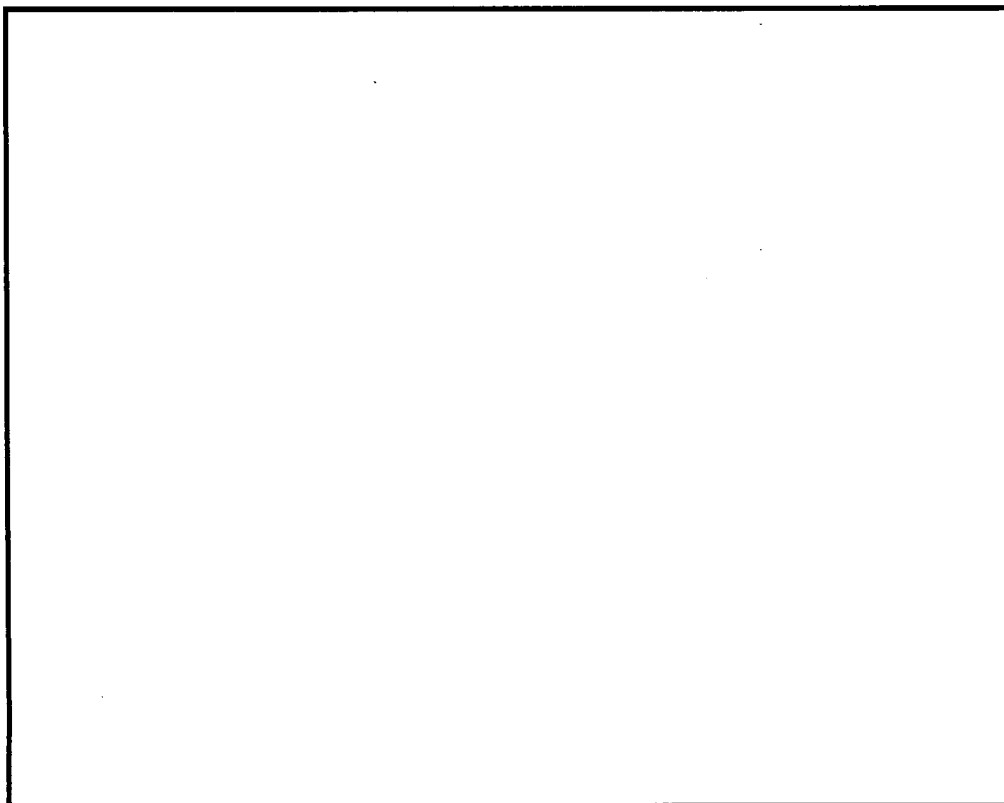
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA:


 C.C. 79.397.879 T.P. 68.995
 de Bogotá del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,603
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132023- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 15:35:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra.11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act.411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	395135031	25/10/2010	11,827,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

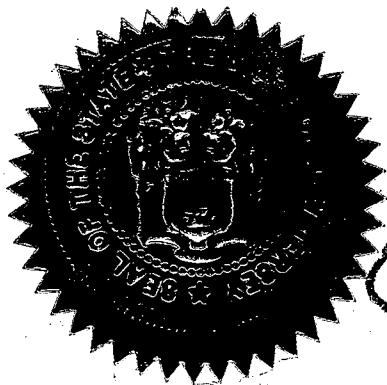
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN MANSON
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN MANSON, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A328577
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTÁ, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

1 Applicant's name

(1) CELGENE CORPORATION

2 Applicant's Address

domiciliado en (2)
86 Morris Avenue Summit,
Estado New Jersey 07901 E.U.A.

3 Leave blank

nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo
Gibsone

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

Con oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Ensenas, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicando, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en (4) Summit,
Estado New Jersey E.U.

(5) Robert J. Hugin - President And COO
Corporate Seal to be affixed

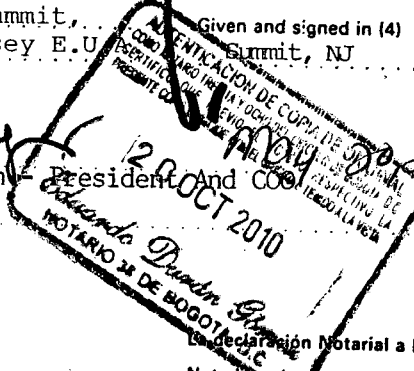
(1) CELGENE CORPORATION

domiciled in (2)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau
and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo Gibsone

With offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of exploitation and of licences of use referring to said actions, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt; to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) Summit, NJ



La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial Acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los . 20 . días del mes. Mayo . . de 19.2008
compareci. . . personalmente ante mí, Nota-
rio Público Maureen Manson.

.....
a quien(es) doy fé de conocer y me consta
que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y fir-
mante(s) del documento que precede, decla-
rando ante mí que otorga(n) el mismo para
los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. 20 . day of May 2008 . . personally
appeared before me, a Notary Public
Maureen Manson

.....
to me known, and known to me to be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed
same for the uses and purposes therein expre-
sed.

Notary Public.

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice

Robert J. Hugin
es auténtica; que el signatario desempeña ac-
tualmente el cargo de Presidente
y Director Operativo
de
CELGENE CORPORATION

que tiene facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en . .
86 Morris Avenue Summit,
Estado New Jersey 07901, E.U.A.
y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de
Delaware

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé.

Dado y firmado en Summit,
Estado New Jersey, U.A.

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

Robert J. Hugin
is authentic; that the signer at present fills the
post of
President and COO
of
CELGENE CORPORATION

and that he is empowered to grant this power;
and that said company is domiciled in . .
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of
Delaware

All the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in
Summit, NJ

Notary Public.

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

MAUREEN MANSON
Notary Public
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

X

FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA, COMPOSICIONES DE LA MISMA Y USOS DE LA MISMA

5 1. CAMPO DE LA INVENCION

Se proveen formas sólidas que comprenden (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, composiciones que comprenden las formas sólidas, métodos para crear las formas sólidas y métodos de su uso para el tratamiento de varias enfermedades y/o trastornos.

10

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) es una citoquina que se libera principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimulantes. TNF- α es capaz de mejorar los procesos celulares, tales como diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. A bajos niveles, TNF- α confiere protección contra agentes infecciosos, tumores y daño al tejido. Sin embargo, TNF- α también tiene un papel en muchas enfermedades. Cuando se administra a un paciente, TNF- α ocasiona o agrava la inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas en fase aguda similar a la observada durante infecciones agudas y estados de choque. La producción de TNF- α incrementada o no regulada se ha implicado en cierto número de enfermedades y condiciones médicas, por ejemplo, cánceres, tales como tumores sólidos y tumores que se originan en la sangre; enfermedad del corazón, tal como falla cardíaca congestiva; y enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

15

20

25

30

4

Adenosina monofosfato 2',5'-cíclico (cAMP) también juega un papel en muchas enfermedades y condiciones, tales como, pero no limitado a, asma e inflamación y otras condiciones (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha mostrado que la elevación de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y liberación subsiguiente de mediadores inflamatorios, incluyendo TNF- α y NF- κ B. Los niveles incrementados de cAMP también conducen al relajamiento del músculo liso de vías respiratorias.

Se piensa que el mecanismo celular primario para la inactivación de cAMP es la descomposición de cAMP por una familia de isoenzimas denominada como fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicas (PDE) Beavo and Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Hay once familias de PDE conocidas. Se reconoce, por ejemplo, que la inhibición del tipo IV de PDE es particularmente efectiva en la inhibición de liberación de mediador inflamatoria y relajamiento de músculo liso de vías respiratorias (Vergheze, y otros, *J. Pharm. Exper. Therapeut.*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por lo tanto, los compuestos que inhiben PDE4 (PDE IV) específicamente, pueden inhibir la inflamación y ayudar al relajamiento del músculo liso de las vías respiratorias con un mínimo de efectos laterales no deseados, tales como los efectos cardiovasculares o contra formación de plaquetas. Los inhibidores de PDE4 usados actualmente carecen de acción selectiva en dosis terapéuticas adaptables.

El cáncer es una enfermedad particularmente desgastante y los incrementos de niveles de TNF- α en la sangre están implicados en el riesgo de y en la dispersión de cáncer. Normalmente, en sujetos saludables, las células de cáncer no sobreviven en el sistema circulatorio, una de las

razones siendo que la cubierta de los vasos sanguíneos actúa como una barrera para la extravasación de células tumorales. Sin embargo, los niveles incrementados de citoquinas se ha mostrado que incrementan sustancialmente la adhesión de células de cáncer a endotelio in vitro. Una explicación es que las citoquinas, tales como TNF- α estimulan la biosíntesis y la expresión de un receptor de superficie celular llamado ELAM-1 (molécula de adhesión de leucocitos endoteliales). ELAM-1 es un miembro de una familia de receptores de adhesión de células que depende de calcio, conocidos como LEC-CAM, que incluye ELAM-1 y GMP-140. Durante una respuesta inflamatoria, ELAM-1 en funciones de células endoteliales como un "receptor quimiotáctico" para leucocitos. Recientemente, ELAM-1 en células endoteliales se mostró que media la adhesión incrementada de células de cáncer de colon al endotelio tratado con citoquinas (Rice y otros, 1989, Science 246:1303-1306).

Las enfermedades inflamatorias tales como artritis, condiciones artríticas relacionadas (v.gr., osteoartritis y artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino (v.gr., enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), sepsia, y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas también prevalecen y son dolencias problemáticas. TNF- α juega un papel central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus respuestas crónicas y agudas de bloques de antagonistas en modelos animales de enfermedad inflamatoria.

La producción de TNF- α incrementada o no regulada se ha implicado en enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen pero no se limitan a: VIH;

hepatitis; síndrome de aflicción respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; sepsia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome de sepsia; lesión de reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo a injerto; enfermedad auto-inmune; espondilitis reumatoide; condiciones artríticas, tales como artritis y osteoartritis reumatoide; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; enfermedad inflamatoria del intestino; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hipertóxica. Tracey y otros, 1987, *Nature* 330:662-664 y Hinshaw y otros, 1990, *Circ. Shock* 30:279-292 (choque endotóxico); Dezube y otros, 1990, *Lancet*, 335:662 (caquexia); Millar y otros, 1989, *Lancet* 2:712-714 y Ferrai-Baliviera y otros, 1989, *Arch. Surg.* 124:1400-1405 (síndrome de aflicción respiratoria en adultos); Bertolini y otros., 1986, *Nature* 319:516-518, Johnson y otros, 1989, *Endocrinology* 124:1424-1427, Holler y otros, 1990, *Blood* 75:1011-1016, y Grau y otros, 1989, *N. Engl. J. Med.* 320: 1586-1591 (enfermedades de reabsorción ósea); Pignet y otros, 1990, *Nature*, 344:245-247, Bissonnette y otros, 1989, *Inflammation* 13:329-339 y Baughman y otros, 1990, *J. Lab. Clin. Med.* 115:36-42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot y otros, 1995, *Int. J. Pharmac.* 17: 141-145 (artritis reumatoide); von Dulleken y otros, 1995, *Gastroenterology*, 109:129-135 (Enfermedad de Crohn); Duhetal., 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:5974-5978, Poli y otros, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782-785, Monto y otros, 1990, *Blood* 79:2670, Clouse y otros., 1989, *J. Immunol.* 142,

431-438, Poli y otros, 1992, AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197, Poli y otros, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87:782-784, Folks y otros, 1989, PNAS 86:2365-2368 (VIH y enfermedades oportunistas que resultan de VIH).

5 Los compuestos farmacéuticos que pueden bloquear la actividad o inhiben la producción de ciertas citoquinas, incluyendo TNF- α , pueden ser terapéuticos benéficos. Muchos inhibidores de moléculas pequeñas han demostrado una capacidad de tratar o prevenir enfermedades inflamatorias
10 implicadas por TNF- α (para una revisión, ver Lowe, 1998 Exp. Opin. Ther. Patents 8:1309-13329. Una de dichas clases de moléculas son las fenetilsulfonas sustituidas descritas en la Patente de Estados Unidos No. 6,020,358.

La preparación y selección de una forma sólida de
15 un compuesto farmacéutico es complejo, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar una variedad de propiedades físicas y químicas, que pueden proveer beneficios o inconvenientes en el proceso, formulación, estabilidad y biodisponibilidad, entre otras características farmacéuticas
20 importantes. Los sólidos farmacéuticos potenciales incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Los sólidos amorfos se caracterizan por una falta de orden estructural a gran escala, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por periodicidad estructural. La clase deseada de sólido
25 farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos algunas veces se seleccionan sobre la base de, v.gr., un perfil de disolución mejorado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser convenientes para propiedades tales como, v.gr., estabilidad física o química (véase, v.gr., S.
30 R. Vippagunta y otros, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:27-42).

Ya sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente del compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La Variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente pueden surgir potencialmente, v.gr., del fenómeno de polimorfismo, en donde existen disposiciones tridimensionales múltiples para un compuesto farmacéutico particular (véase, v.gr., S. R. Byrn y otros, Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de estudiar polimorfos se entendió por el caso de Ritonavir, un inhibidor de proteasa de VIH que se formuló como cápsulas de gelatina suave. Aproximadamente dos años después de que se lanzó el producto, la precipitación no anticipada de un polimorfo menos soluble en la formulación necesitó el retiro del producto del mercado hasta que se pudo desarrollar una formulación más consistente (véase S.R. Chemburker y otros, Org. Process Res. Dev., (2000) 4:413-417).

La diversidad adicional entre las formas sólidas potenciales de un compuesto farmacéutico puede surgir, v.gr., de la posibilidad de sólidos de múltiples componentes. Los sólidos cristalinos comprendiendo dos o más especies iónicas pueden llamarse sales (Véase, v.gr., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Los tipos adicionales de sólidos de múltiples componentes que potencialmente pueden ofrecer otras mejoras apropiadas para un compuesto farmacéutico o sal del mismo incluyen, v.gr., hidratos, solvatos, co-cristales y clatratos, entre otros (véase, v.gr., S. R. Byrn y otros (Solid State Chemistry of

13

Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Además, las formas de cristales de múltiples componentes pueden ser potencialmente susceptibles al polimorfismo, en donde una composición de múltiples componentes dada puede emitir en más de una
5 disposición cristalina tridimensional. La preparación de formas sólidas es de gran importancia en el desarrollo de un compuesto farmacéutico seguro, efectivo, estable y comercializable.

En la presente se proveen modalidades que dirigen
10 una necesidad de formas sólidas del compuesto llamado químicamente (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona ("Compuesto A") que se describió en la Solicitud de E.U.A. No. 10/392,195, presentada el 19 de marzo de 2003 (expedida
15 como Patente de E.U.A. No. 6,962,940), así como las Solicitudes Provisionales de E.U.A. Series Nos. 60/366,515, presentada el 20 de marzo de 2002 y 60/438,450, presentada el 7 de enero de 2003.

20 3. SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para tratar enfermedades y trastornos que usan un enantiómero de un compuesto de fenetilsulfona sustituido y solvatos, hidratos, co-cristales, clatratos, profármacos y polimorfos
25 farmacéuticamente aceptables de los mismos y métodos para reducir el nivel de citoquinas y sus precursores en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-
30 acetilaminosindolina-1,3-diona y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere además

al enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona sustancialmente libre de su enantiómero (-).

Esta invención se refiere particularmente al
5 enantiómero de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona. Se piensa que este compuesto tiene potencia incrementada y otros beneficios comparado con su racemato, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-
10 1,3-diona.

La invención abarca el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona para tratar o prevenir enfermedades o trastornos aliviados por la inhibición de
15 producción de TNF- α en mamíferos. En ciertas modalidades, este tratamiento incluye la reducción o evita los efectos adversos. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a cánceres, incluyendo, pero no limitado a cáncer de cabeza, tioides, cuello, ojos, piel, boja, garganta, esófago, pecho,
20 huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, seno, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, glándulas adrenales, tejido subcutáneo, nodos linfáticos, corazón y combinaciones de los mismos. Los cánceres específicos que se pueden tratar por
25 este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

La invención también abarca el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminosoindolina-1,3-diona en el tratamiento o
30 prevención de enfermedades cardíacas, incluyendo, pero no

15

limitado a, falla cardíaca congestiva, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto al miocardio.

La invención también abarca el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-ethylsulfonylethyl]-4-acetaminoisindolin-1,3-dione para tratar enfermedades o trastornos aliviados por la inhibición de PDE4. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alergias y autoinmunes. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no está limitado a: VIH, hepatitis, síndrome de asfixia respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis; enfermedad de la piel inflamatoria, dermatitis atópica, fibrosis quística, choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque hemodinámico, síndrome de sepsis; lesión por reperfusión post isquemia, meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo al injerto incluyendo injerto contra enfermedad huésped; enfermedad auto-inmune; espondilitis reumatoide; condiciones artríticas, tales como artritis y osteoartritis reumatoideas; condiciones artríticas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; enfermedad del intestino inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; lepra de eritema nodoso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

En aún otra modalidad, el enantiómero (+) estereométricamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetaminoisindolin-1,3-dione también es útil en el tratamiento o prevención de infecciones

16

microbianas o los síntomas de infecciones microbianas incluyendo, pero no limitado a, infecciones bacterianas, infecciones fúngica, malaria, infección micobacteriana e infecciones oportunistas que resultan de VIH.

5 La invención además abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias únicas que comprenden el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona y polimorfos, profármacos, hidratos, clatratos y
10 solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

En una modalidad separada, la invención abarca el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona.

En una modalidad adicional, la invención abarca un
15 método para producir el enantiómero (+) estereoméricamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona que comprende poner en contacto a 1-(3-(etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etilamina con un aminoácido quirral y poniendo en contacto el
20 producto del primer paso con N-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-4-il)-acetamida. En una modalidad relacionada la invención abarca una sal quirral de 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etilamina.

Las presentes modalidades proveen formas sólidas
25 que comprenden el compuesto nombrado químicamente (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona ("Compuesto A"). El Compuesto A puede sintetizarse u obtenerse de acuerdo a algún método evidente para los expertos en la técnica basado en las
30 presentes enseñanzas, incluyendo los métodos descritos en los siguientes Ejemplos. El Compuesto A también se puede prepara

de acuerdo con los métodos descritos en la Patente de E.U.A. No. 6,962,940, expedida el 8 de noviembre de 2005, la totalidad de la cual se incorpora por referencia en la presente.

5 En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas cristalinas de un solo componente del Compuesto A. En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas cristalinas de múltiples componentes, incluyendo, pero no limitado a, co-cristales y/o solvatos (incluyendo hidratos) 10 comprendiendo el Compuesto A. En otras modalidades, las formas sólidas son formas amorfas de un solo componente del Compuesto A. En otras modalidades, las formas sólidas son formas amorfas de múltiples componentes. Sin pretender estar limitado a alguna teoría particular, ciertas formas sólidas 15 novedosas aquí provistas tienen propiedades físicas y/o químicas ventajosas particulares que las hace útiles, v.gr., para manufacturar, procesar, formular y/o almacenar, mientras también tienen propiedades biológicas particularmente ventajosas, tales como, v.gr., biodisponibilidad y/o 20 actividad biológica.

En modalidades particulares, las formas sólidas provistas en la presente incluyen formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, pero no limitado a, formas sólidas de un solo componente y de múltiples 25 componentes que comprenden el Compuesto A. En ciertas modalidades, las formas sólidas provistas en la presente incluyen polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos) y co-cristales que comprenden el Compuesto A. Ciertas modalidades proveen métodos para formar, aislar y/o caracterizar las 30 formas sólidas provistas en la presente.

14

Las formas sólidas provistas en la presente son útiles como ingredientes farmacéuticos activos para la preparación de formulaciones para usarse en pacientes. Por lo tanto, las presentes modalidades abarcan el uso de estas

5 formas sólidas como un producto de fármaco final. Ciertas modalidades proveen formas sólidas útiles para crear las formas de dosis finales con propiedades mejoradas, v.gr., las propiedades de flujo de polvo, propiedades de compactación, propiedades de formación de tabletas, propiedades de

10 estabilidad y propiedades de compatibilidad excipientes, entre otros, que son necesarios para la manufactura, proceso, formulación y/o almacenamiento de productos de fármacos finales. Ciertas modalidades presentes proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de un solo

15 componente, una forma cristalina de múltiples componentes, una forma amorfa de un solo componente y/o una forma amorfa de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas sólidas y los productos de fármaco finales

20 provistas en la presente son útiles, por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de enfermedades y trastornos provistos en la presente.

Ciertas modalidades presentes proveen métodos que usan las formas sólidas aquí provistas para tratar, prevenir

25 o manejar enfermedades o trastornos aliviados por la inhibición de producción de TNF- α en mamíferos, tales como VIH; hepatitis; síndrome de aflicción respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción de huesos; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias

30 pulmonares crónicas; asma; dermatitis; fibrosis cística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque

hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo al injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; condiciones artríticas, tales como

5 artritis psoriática, artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; enfermedad del intestino inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; lupus eritematoso cutáneo; sarcoidosis pulmonar; ENL en lepra; daño por radiación; asma;

10 y lesión alveolar hiperoxica. Dichos trastornos incluyen además, pero no se limitan a, cánceres, incluyendo pero no limitado a cáncer de la cabeza, tiroides, cuello, ojos, piel, boca, garganta, esófago, pecho, huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, seno,

15 ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, glándulas adrenales, tejido subcutáneo, nodos linfáticos, corazón y sus combinaciones. Los cánceres específicos que pueden tratarse por este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia tumores

20 sólidos. En ciertas modalidades, los métodos que usan las formas 'sólidas provistas en la presente incluyen la reducción o evitan ciertos efectos adversos.

Ciertas modalidades presentes proveen métodos para usar las formas 'sólidas provistas en la presente en el

25 tratamiento o prevención de enfermedad cardíaca, incluyendo, pero no limitado a falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral agudo, rechazo al aloinjerto cardíaco e infarto al miocardio.

30 Ciertas modalidades presentes proveen métodos para usar las formas sólidas provistas en la presente para tratar

20

enfermedades o trastornos aliviados por la inhibición de PDE4. Por ejemplo, las formas sólidas provistas en la presente pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: VIH; hepatitis, síndrome de aflicción respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis, enfermedad de la piel inflamatoria; dermatitis atópica; fibrosis quística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión de reperfusión post isquémico; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo al injerto incluyendo enfermedad de injerto contra huésped; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; condiciones artríticas, tal como artritis y osteoartritis reumatoide; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; enfermedad del intestino inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; eritema leproso nodoso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

Ciertas modalidades presentes proveen métodos para usar las formas sólidas provistas en la presente en el tratamiento o prevención de infecciones microbianas o los síntomas de infecciones microbianas incluyendo pero no limitado a, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, malaria, infección micobacteriana e infecciones oportunistas que resultan de VIH.

Las modalidades particulares presentes proveen métodos para usar las formas 'sólidas provistas en la presente en el tratamiento o prevención de enfermedades

incluyendo: psoriasis; artritis psoriática; artritis reumatoide; sarcoidosis cutánea crónica; arteritis de células gigantes; Parkinson; prurigo nodularis; lichen planus; apoptosis compleja; enfermedad de Behcet; lupus; hepatitis; 5 uveítis; enfermedades Sjkoren; depresión (incluyendo depresión mayor); cistitis intersticial; vulvodinia; prostatitis; osteoartritis; linfoma de células B grandes difuso; polimisoitis; dermatomiositis; miositis de cuerpo de inclusión; osteoartritis erosivo; cistitis intersticial; 10 hepatitis; endometriosis; radiculopatía; y pyoderma gangrenosum.

Ciertas modalidades presentes proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosis de una sola unidad comprendiendo una o más formas solidas provistas en la 15 presente.

3.1 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 provee un patrón de Difracción de Polvo de Rayos X ("XRPD", por sus siglas en inglés) representativo de la Forma A del Compuesto A. 20

La Figura 2 provee una gráfica de Calorimetría de Barrido Diferencial ("DSC", por sus siglas en inglés) representativo de la Forma A del Compuesto A.

La Figura 3 provee una gráfica de Análisis Gravimétrico Térmico ("TGA", por sus siglas en inglés) representativo de la Forma A del Compuesto A. 25

La Figura 4 provee una gráfica de Absorción de Vapor Dinámica ("DVS", por sus siglas en inglés) representativa de la Forma A del Compuesto A. 30

72

La Figura 5 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma B del Compuesto A.

La Figura 6 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma B del Compuesto A.

5 La Figura 7 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma B del Compuesto A.

La Figura 8 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma B del Compuesto A.

10 La Figura 9 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma C del Compuesto A.

La Figura 10 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma C del Compuesto A.

La Figura 11 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma C del Compuesto A.

15 La Figura 12 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma C del Compuesto A.

La Figura 13 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma D del Compuesto A.

20 La Figura 14 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma D del Compuesto A.

La Figura 15 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma D del Compuesto A.

La Figura 16 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma D del Compuesto A.

25 La Figura 17 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma E del Compuesto A.

La Figura 18 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma E del Compuesto A.

30 La Figura 19 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma E del Compuesto A.

23

La Figura 20 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma E del Compuesto A.

La Figura 21 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma F del Compuesto A.

5 La Figura 22 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma F del Compuesto A.

La Figura 23 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma F del Compuesto A.

10 La Figura 24 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma F del Compuesto A.

La Figura 25 provee un patrón de XRPD representativo de la Forma G del Compuesto A.

La Figura 26 provee una gráfica de DSC representativa de la Forma G del Compuesto A.

15 La Figura 27 provee una gráfica de TGA representativa de la Forma G del Compuesto A.

La Figura 28 provee una gráfica de DVS representativa de la Forma G del Compuesto A.

20 La Figura 29 ilustra una preparación del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona.

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

25 La Figura 31 ilustra el porcentaje de cambio en el grosor epidérmico entre los 15 sujetos en el día 29 en un estudio clínico que evalúa el Compuesto A en pacientes con psoriasis de tipo de placa severa.

30 La Figura 32 ilustra el cambio en iNOS media (normalizado a HARP) en especímenes de biopsia de lesiones en la piel en el Día 29 en un estudio clínico que evalúa el

24

Compuesto A en pacientes con psoriasis de tipo de placa severa.

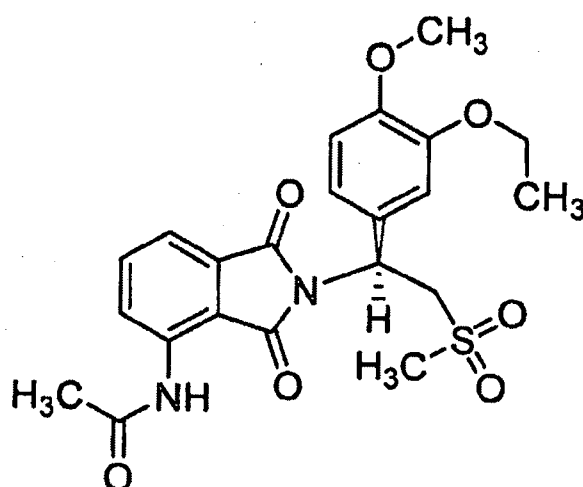
La Figura 33 ilustra el cambio porcentual en Area de Psoriasis total y clasificación de Índice de Severidad (PASI) entre pacientes que pueden evaluarse desde la línea de base en el día 29 en un estudio clínico que evalúa el Compuesto A en pacientes con psoriasis de tipo de placa severo.

3.2 DEFINICIONES

Como se usa en la presente, el término "Compuesto A" se refiere a 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona que proviene de una columna de HPLC en aproximadamente 25.4 minutos cuando la columna es una columna quiral de HPLC Ultron Chiral ES-OVS de 150 mm x 4.6 mm (Agilent Technology), el eluyente es etanol: 20 mM KH_2PO_4 al 15:85 en pH 3.5 y la longitud de onda de observación es de 240 nm. El espectro de ^1H RMN del Compuesto A es sustancialmente como sigue: $\delta(\text{CDCl}_3)$; 1.47 (t, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 3.68-3.75 (dd, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.07-4.15 (q, 15 2H); 4.51-4.61 (dd, IR); 5.84-5.90 (dd, 1H); 6.82-8.77 (m, 6H); 9.46 (s, 1H). El espectro de ^{13}C de NMR del Compuesto A es sustancialmente como sigue: $\delta(\text{DMSO}-d_6)$; 14.66; 24.92; 41.61; 48.53; 54.46; 55.91; 64.51; 111.44; 112.40; 115.10; 118.20; 120.28; 124.94; 129.22; 131.02; 136.09; 137.60; 148.62; 149.74; 167.46; 169.14; 169.48. El Compuesto A disuelto en metanol rota la luz polarizada en plano en la dirección (+).

Sin estar limitado por teoría, el Compuesto A se piensa que es S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona}, que tiene la siguiente estructura:



Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "profármaco significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de alguna manera reaccionar bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proveer el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos del Compuesto A que incluyen porciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, esteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fostato biohidrolizables. Los profármacos típicamente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los

28

descritos por 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ta. Ed. 1995).

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido, o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir en un compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo al compuesto biológicamente activo.

Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, esteres de alquilo inferiores, esteres de alcoxiaciloxi, esteres de alquil acilamino alquilo y esteres de colina. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferiores, α -aminoácidos amidas, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y polieteteraminas.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros del compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto

2X

del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de 5 aproximadamente 80% en peso del estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otros estereoisómeros del 10 compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto y más preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del estereoisómero del compuesto y menos de 15 aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereométricamente pura de un 20 compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en la presente, el término "efectos adversos" incluye, pero no se limita a toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, incrementos en tiempos de sangrado debido a, v.gr., 25 trombocitopenia y prolongación de gestación, náusea, vómito, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extra-piramidales, acatisia, cardiotoxicidad incluyendo alteraciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual en hombres y niveles de enzimas del hígado en suero elevados. 30 El término "toxicidades gastrointestinales" incluye pero no se limita a ulceraciones y erosiones gástricas e

25

intestinales. El término "toxicidades renales" incluye pero no se limita a dichas condiciones como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, las frases "reduce o evita efectos adversos" y "reduciendo o evitando efectos adversos" significa la reducción de la severidad de uno o más efectos adversos como se define en la presente.

Deberá observarse que si hay una discrepancia entre una estructura descrita y un nombre dada la estructura, la estructura descrita de acuerdo a más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas negritas o punteadas, se interpretará que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, los términos "forma sólida" y términos relacionados se refieren a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o uno gaseoso.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "forma sólida" y términos relacionados, cuando se usan en la presente para referirse al Compuesto A, se refieren a una forma física comprendiendo el Compuesto A que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, o sus mezclas. En modalidades particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida de "un solo componente" que comprende el Compuesto A consiste esencialmente del Compuesto A. Una forma sólida del "componente múltiple" que comprende el Compuesto A tiene una cantidad significativa de una o más especies adicionales,

29

tales como iones y/o moléculas, dentro de la forma sólida. Por ejemplo, en modalidades particulares, una forma sólida de múltiples componentes cristalina comprendiendo el Compuesto A comprende además una o más especies unidas no covalentemente en posiciones regulares en la red cristalina. Las formas sólidas de múltiples componentes comprendiendo el Compuesto A incluyen co-cristales, solvatos (v.gr., hidratos) y clatratos del Compuesto A. En modalidades particulares, el término "forma sólida que comprende el Compuesto A" y términos relacionados incluyen formas sólidas de un solo componente y múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. En modalidades particulares, "formas sólidas que comprenden el Compuesto A" y términos relacionados incluyen formas cristalinas que comprenden el Compuesto A, formas amorfas que comprenden el Compuesto A y mezclas de los mismos.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "cristalino" y términos relacionados usados en la presente, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique de otra manera, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino como se determina por la difracción de rayos X. Véase, v.gr., Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21 edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23 ed., 1843-1844 81995).

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "formas de cristal", "formas cristalinas" y términos relacionados en la presente se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas

30

cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes e incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos, y/o otros complejos moleculares. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede ser sustancialmente libre de formas amorfas y/o otras formas cristalinas. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/o otras formas cristalinas sobre una base en peso. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, los términos "polimorfos", "formas polimórficas" y términos relacionados en la presente, se refieren a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente de la misma molécula, moléculas y/o iones. Como diferentes formas cristalinas, diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, v.gr., temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros vibracionales, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en propiedades físicas pueden afectar parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de almacenamiento, compresión y densidad (importante en la formulación y manufactura de productos) y régimen de disolución (un importante factor en biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden

31

resultar de cambios en reactividad química (v.gr., oxidación diferencial, de manera que se decolora una forma de dosis más rápidamente cuando está comprendida de un polimorfo que cuando está comprendida de otro polimorfo) o cambios
5 mecánicos (v.gr., las tabletas se desmoronan al almacenarse dado que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte a un polimorfo más termodinámicamente estable) o ambos (v.gr., las tabletas de un polimorfo son más susceptibles a descomponerse a alta humedad). Como resultado de diferencias
10 de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones en estado sólido pueden dar como resultado la falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el proceso (v.gr., un polimorfo puede tener más probabilidad de formar
15 solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar impurezas libres y la configuración de partículas y distribución de tamaño puede ser diferente entre polimorfos).

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, los términos "solvato" y
20 "solvatado", se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene solvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en donde el solvente comprende agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una
25 composición de solvato particular. Similarmente, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de hidrato particular. El término "solvato desolvatado" como se usa en la presente, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que puede
30 prepararse removiendo el solvente de un solvato.

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

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, análisis gravimétrico térmico (TGA, por sus siglas en inglés), calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), difractometría de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés), difractometría de rayos X de un solo cristal, espectroscopía de vibraciones, v.gr., espectroscopía de infrarrojo (IR) y Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) en estado sólido y en solución, microscopía óptica, microscopía óptica en estado caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en

137

- inglés) cristalografía y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA, por sus siglas en inglés) análisis de área superficial, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer.
- 5 Los parámetros de células unitarias características pueden determinarse usando una o más técnicas tales como, pero no limitados a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de un solo cristal y difracción de polvo. Las técnicas sutiles para analizar datos de difracción
- 10 de polvo incluyen refinamiento de perfil, tal como refinamiento de Rietveld, que pueden usarse, v.gr., para analizar picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar datos de difracción de polvo
- 15 incluyen indexar células unitarias, lo cual permite que alguien experto en la técnica determine los parámetros de células unitarias de una muestra que comprende polvo cristalino.

- Como se usa en la presente y a menos que se
- 20 especifique de otra manera, los términos "alrededor" y "aproximadamente" cuando se usan en relación con un valor numérico o un rango de valores que se provee para caracterizar una forma sólida particular, v.gr., una temperatura específica o rango de temperatura, tal como,
- 25 v.gr., el que describe un evento térmico DSC o TGA, incluyendo, v.gr., eventos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición de vidrio; un cambio de masa, tal como, v.gr., un cambio de masa como una función de temperatura o humedad; un solvente o contenido de agua, en
- 30 términos de, v.gr., masa o un porcentaje; o una posición de pico, tal como, v.gr., en análisis por IR o espectroscopía

34

Raman o SRPD; indica que el valor o rango de valores puede desviarse a un grado considerado razonable para alguien experto en la materia mientras que describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en las modalidades particulares, los
5 términos "alrededor" y "aproximadamente" cuando se usan en este contexto puede variar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, o 0.25% del valor recitado o rango de valores.

Como se usa en la presente y a menos que se
10 especifique de otra manera, una muestra comprendiendo una forma cristalina particular o forma amorfa que es "sustancialmente pura", v.gr., sustancialmente libre de otras formas 'solididad y/o de otros compuestos químicos, contiene, en modalidades particulares, menos de aproximadamente 25%,
15 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1 %, 0.75%, 0.5%, 0.25% o 0.1 % por ciento en peso de una o más formas sólidas y/o otros compuestos químicos.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, una muestra una composición que
20 es "sustancialmente libre" de una o más formas sólidas y/o otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en modalidades particulares menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25% o 0.1% por ciento en peso de
25 una o más formas sólidas y/o otros compuestos químicos.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o alivio de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con
30 la enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, los términos se refieren a reducir al mínimo la dispersión o

5

empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración en uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, los términos se refieren a la
5 administración de un compuesto provisto en la presente, con o sin otro agente activo adicional, después de que se presentan los síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, los términos "previene",
10 "previniendo" y "prevención" del inicio, recurrencia o dispersión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. En ciertas modalidades, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto provisto en la presente, con o sin otro compuesto
15 activo adicional, antes de que se presenten los síntomas, particularmente para pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos provistos en la presente. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historia familiar de una
20 enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas modalidades. Además, los pacientes quienes tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse
25 intercambiabilmente con el término "tratamiento profiláctico".

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, los términos "manejan",
"maneja" y "manejo" se refieren a la prevención o
30 disminución de la progresión, dispersión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los

36

mismos. Con frecuencia, los efectos benéficos que un paciente deriva de un agente profiláctico y/o terapéutico no da como resultado una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "manejando" abarca tratar a un paciente
5 quien ha sufrido de la enfermedad particular en un intento de evitar o reducir la recurrencia de la enfermedad.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para
10 proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento manejo de una enfermedad o trastorno, o retardar o reducir uno más síntomas asociados con el enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación
15 con otras terapias, que proveen un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia genera, reduce o evita síntoma su ocasiona enfermedad o trastorno, o mejora la
20 eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia.
25 Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una
30 cantidad que mejora la profilaxis general o incrementa la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

37

El término "composición" como se usa en la presente se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes específicos (y en las cantidades especificadas, como se indica), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en cantidades específicas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo deberá ser compatible con otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al Compuesto A estereoméricamente puro, que es el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, sustancialmente libre de su enantiómero (-), así como métodos novedosos de uso y composiciones que comprenden Compuesto A estereoméricamente puro y/o formas sólidas que comprenden Compuesto A. Por ejemplo, la presente invención abarca el uso in vitro e in vivo del Compuesto A y la incorporación del compuesto A en composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias útiles en el tratamiento y prevención de una variedad de enfermedades y trastornos. Las enfermedades y trastornos que se disminuyen por la reducción de niveles de TNF- α o inhibición de PDE4 son bien conocidos en la materia y se describen en la presente. Los métodos específicos de la invención reducen o evitan los efectos adversos asociados con los compuestos usados como inhibidor de TNF- α . Otros métodos específicos de la invención reducen o evitan los efectos adversos asociados con el uso de 2-[1-(3-etoxi-4-

38

metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona.

Los métodos específicos de la invención incluyen métodos para tratar o prevenir enfermedades y trastornos
5 incluyendo, pero no limitado a, tumores sólidos, tumores que se originan en la sangre y enfermedades inflamatorias.

La farmacéutica y formas de dosis de la invención, que comprenden el Compuesto A o un polimorfo, profármaco, clatrato, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del
10 mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente) se pueden usar en los métodos de la invención.

Sin estar limitado a una teoría, se piensa que el Compuesto A, incluyendo formas sólidas que comprenden el
15 Compuesto A, pueden inhibir la producción de TNF- α . Consecuentemente, una primera modalidad de la invención se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que comprende poner en contacto con una célula que exhibe una producción de TNF- α anormal con una cantidad efectiva del
20 Compuesto A esteroméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describe en la presente).

25 En una modalidad particular, la invención se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que comprende ponerse en contacto con una célula de mamífero que exhibe producción de TNF- α anormal con una cantidad efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco,
30 metabolito, polimorfo, solvato, hidrato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las

ga

modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente).

la invención también se refiere a un método para tratar, prevenir o manejar trastornos aliviados por la

5 reducción de niveles de TNF- α en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o

10 clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente). En modalidades particulares, las enfermedades o trastornos aliviados por la inhibición de producción de TNF- α en

15 mamíferos incluye, pero no se limita a: VIH, hepatitis; síndrome de aflicción respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; asma, dermatitis, fibrosis quística; choque séptico; sepsis;

20 choque endotóxico; choque hemodinámico, síndrome de sepsis; lesión por reperfusión post isquemia, meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo al injerto incluyendo injerto contra enfermedad huésped; enfermedad auto-inmune; espondilitis reumatoide; condiciones artríticas, tales como

25 artritis y osteoartritis reumatoides; condiciones artríticas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa; enfermedad del intestino inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; lepra de eritema nodoso (ENL) en

30 lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a

40

cánceres, incluyendo, pero no limitado a cáncer de cabeza, tioides, cuello, ojos, piel, boja, garganta, esófago, pecho, huesos, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, seno, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, glándulas adrenales, tejido subcutáneo, nodos linfáticos, corazón y combinaciones de los mismos. Los cánceres específicos que se pueden tratar por este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

10 Una modalidad adicional de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir cáncer, incluyendo pero no limitado a, tumor sólido, tumor que se origina en sangre, leucemias y en particular, mieloma múltiple en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho

15 tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco farmacéuticamente aceptable, metabolito, polimorfismo, solvato, hidrato, o clatrato del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas

20 que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente); en particular en donde el paciente es un mamífero.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para inhibir PDE4 que comprende el poner en contacto el PDE4 en una célula (v.gr., una célula de mamífero, con una

25 cantidad efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente).

30 Una modalidad adicional de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos

41

aliviados por la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente). Los trastornos aliviados por la inhibición de PDE4 incluyen, pero no se limitan a, asma, inflamación (v.gr., inflamación debido a la reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas o agudas, enfermedad del intestino inflamatorio, Enfermedad de Crohn, Enfermedad de Behcet, o colitis.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para controlar niveles de cAMP en una célula que comprende poner en contacto a una célula con una cantidad efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente). Como se usa en la presente, el término "control de niveles de cAMP" incluye prevenir o reducir el régimen de la descomposición de Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) en una célula o incrementando la cantidad de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico presente en una célula, preferiblemente una célula de mamíferos, más preferiblemente una célula humana. En un método particular, el régimen de la descomposición de cAMP se reduce aproximadamente 10, 25, 50,

42

100, 200 o 500 por ciento como se compara con el régimen en células comparables que no se han puesto en contacto con un compuesto de la invención.

Una modalidad adicional de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir la depresión, asma, inflamación (v.gr., dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de piel inflamatoria, inflamación debido a reperusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, enfermedad del intestino inflamatorias, Enfermedad de Crohn, Enfermedad de Behcet o colitis en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica profilácticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el compuesto A como se describió en la presente), en particular en donde el paciente es un mamífero.

Una modalidad separada de la invención abarca métodos para tratar o prevenir el síndrome mielodisplástico (MDS, por sus siglas en inglés) que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un solvato, hidrato, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente). MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. MDS se caracteriza por una

médula celular con morfología y maduración afectadas (dismielopoyesis), citopenias de sangre periférica y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, resultando de la producción de células de sangre inefectivas. Véase The
5 Merck Manual 953 (17a ed. 1999) y List y otros, 1990, J. Clin. Oncol. 8:1424.

Una modalidad separada de la invención abarca métodos para tratar o prevenir la enfermedad mieloproliferativa (MPD, por sus siglas en inglés) que
10 comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del Compuesto A estereoméricamente puro o un solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde
15 las modalidades particulares abarcan formas 'solidas que comprenden el Compuesto A como se describió en la presente). La enfermedad mieloproliferativa (MPD) se refiere a un grupo de trastornos caracterizado por anormalidades clonales de la célula madre hematopoyética. Véase, por ejemplo, Current
20 Medical Diagnosis & Treatment, pág. 499 (37a ed., Tierney y otros, ed., Appleton & Lange, 1998).

La invención también abarca un método para tratar, prevenir o manejar dolor, incluyendo, pero no limitado a, síndrome de dolor regional complejo, que comprende
25 administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento, la prevención o manejo de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un Compuesto A estereoméricamente puro o un solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente
30 aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan formas 'solidas que comprenden el Compuesto A como se

describió en la presente). En una modalidad específica, la administración es antes, durante o después de cirugía o terapia física dirigida para reducir o evitar un síntoma del síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

5 En los métodos particulares de la invención, el Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, profármaco, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde las modalidades particulares abarcan las formas sólidas que comprenden el Compuesto A como
10 se describió en la presente), se administra conjuntamente con por lo menos una agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerígenos, anti-inflamatorios, antihistaminas y descongestivos.

15

4.1 FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proveen formas sólidas que comprenden el Compuesto A, que tiene la estructura química mostrada antes. 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-
20 1,3-diona racémica se prepara fácilmente usando los métodos en la Patente de Estados Unidos No. 6,020,358, que se incorpora aquí por referencia. El Compuesto A, que es el enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-
25 metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, puede prepararse de acuerdo con cualquier método evidente para los expertos en la materia, incluyendo los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 6,962,940, que se incorpora aquí por referencia.

30 Las formas sólidas comprendiendo el Compuesto A incluyen las formas de un solo componente y múltiples

45

componentes, incluyendo formas cristalinas y formas amorfas e incluyendo, pero no limitado a, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristales y clatratos. Las modalidades particulares presentes proveen formas sólidas amorfas de un solo componentes del Compuesto A. Las modalidades particulares presentes proveen las formas sólidas cristalinas de un solo componente del Compuesto A. Las modalidades particulares presentes proveen formas amorfas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las modalidades particulares presentes proveen formas sólidas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las formas sólidas de múltiples componentes provistas en la presente incluyen las formas sólidas que pueden describirse en los términos sal, co-cristal, hidrato, solvato, clatrato y/o polimorfo e incluyen formas sólidas que pueden describirse por uno o más de estos términos.

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A pueden prepararse por los métodos descritos en la presente, incluyendo los métodos descritos en los siguientes Ejemplos, o por las técnicas conocidas en la materia, incluyendo calentar, enfriar, congelar, secar, liofilizar, enfriar por extinción la fusión, rápida evaporación de solventes, lenta evaporación de solventes, recristalización de solventes, adición de antisolventes, recristalización de lechada, cristalización de fusión, desolvatación, recristalización en espacios confinados tales como, v.gr., en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o modelos tales como, v.gr., en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, v.gr., contramoléculas de co-cristales, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición a solvente y/o agua, secado,

46

incluyendo, v.gr., secado por vacío, difusión por vapor, sublimación, molido (incluyendo, v.gr., crio-molido, molido con goteo de solventes o molido ayudado por líquido), precipitación inducida por microondas, precipitación inducida por sonido, precipitación inducida por láser y precipitación de un fluido supercrítico. El tamaño de partículas de las formas sólidas resultantes, que puede variar, (v.gr., de dimensiones de nanómetros a dimensiones milimétricas), puede controlarse, v.gr., variando las condiciones de cristalización, o por técnicas de reducción del tamaño de partículas, v.gr., triturado, molido, micronizando o tratando con sonido.

Mientras que no se pretende estar unido por cualquier teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, v.gr., estabilidad, solubilidad y régimen de disolución, apropiada para formas de dosis farmacéuticas y terapéuticas. Además, mientras que no se desea estar unido por alguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por las propiedades físicas (v.gr., densidad, compresión, dureza, morfología, separación, pegajosidad, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) afectando los procesos particulares (v.gr., rendimiento, filtración, lavado, secado, molido, mezclado, formación de tabletas, capacidad de flujo, disolución, formulación y liofilización) que crean ciertas formas sólidas adecuadas para la manufactura de una forma de dosis sólida. Dichas propiedades pueden determinarse usando técnicas químicas analíticas particulares, incluyendo técnicas analíticas en estado sólido (v.gr., difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y

27
X

análisis térmico), como se describió en la presente y se conoce en la materia.

Ciertas modalidades proveen en la presente composiciones que comprenden una o más formas sólidas.

5 Ciertas modalidades proveen composiciones de una o más formas sólidas. Ciertas modalidades proveen composiciones de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Ciertas modalidades de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Ciertas
10 modalidades proveen métodos para usar estas composiciones en el tratamiento, prevención o manejo de enfermedades y trastornos incluyendo, pero no limitado a, las enfermedades y trastornos provistos en la presente.

Además de las formas sólidas comprendiendo el
15 Compuesto A, en la presente se proveen formas sólidas que comprenden profármacos del Compuesto A.

Las formas sólidas provistas en la presente también pueden comprender proporciones no naturales de isotopos atómicos en uno o más de los átomos en el Compuesto A. Por
20 ejemplo, el compuesto puede radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, v.gr., agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las
25 variaciones isotópicas del Compuesto A, ya sea radioactivos o no, se pretende que sean abarcados dentro del alcance de las modalidades provistas en la presente.

4.1.1 Forma A del Compuesto A

30 Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de Forma A del Compuesto A. En ciertas

US

modalidades, la Forma A del Compuesto A puede obtenerse de varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solventes que comprenden acetona, etanol y sus mezclas. En ciertas modalidades, la Forma A puede obtenerse usando un
5 proceso de cristalización de enfriamiento rápido.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo de rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma A del Compuesto A se provee en la Figura 1. En ciertas modalidades,
10 la Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 8.1, 14.4, 15.2, 17.4, 18.4, 19.2, 20.5, 22.8, 23.2 23.6, 24.5, 25.1 grados 2θ . En ciertas modalidades, la
15 Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 1. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos
20 que coinciden con los picos en el patrón de la Forma A representativa provisto en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma A del Compuesto A se muestra en
25 la Figura 2. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 145°C. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza por una gráfica DSC que comprende además un
30 evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 155°C. Una gráfica de TGA representativa para

49

la Forma A del Compuesto A se muestra en la Figura 3. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., alrededor de 0.05% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 140°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma A es no solvatada. En ciertas modalidades, la Forma A es anhidrida.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 4. En ciertas modalidades, cuando la humedad relativa ("RH") se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma A exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., aproximadamente 0.4%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. Consecuentemente, en ciertas modalidades, la Forma A es sustancialmente no higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma A no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma A es estable con respecto a humedad.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma A es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, al exponerse a temperatura elevada, al exponerse a humedad

50

elevada, al exponerse a uno más solventes y/o por compresión. En otras modalidades, por ejemplo, la Forma A es estable siguiendo la exposición a un ambiente de aproximadamente 40°C y ambiente de aproximadamente 75% RH durante aproximadamente
5 cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma A es estable después de la exposición a uno más sistemas de solventes comprendiendo, v.gr., etanol, agua y/o heptano, a aproximadamente 40°C durante por lo menos aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma A se
10 convierte a la Forma C del Compuesto A por exposición a un solvente incluyendo; pero no limitado a, tolueno durante cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma A es estable por compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto.

15 En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma A comprende partículas que tienen una morfología similar a placas. En
20 ciertas modalidades, una muestra de la Forma A comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 18 µm. (Como se usa en la presente, el valor de D₉₀ representa el 90 por ciento de la distribución de tamaño de partículas medido por longitud; es decir, 90% de las partículas tiene una longitud
25 de este valor o menos).

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma A del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma A del Compuesto A que es sustancialmente libre u otras formas sólidas que
30 comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas B, C, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el

Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma A como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes:

5 Formas B, C, D, E, F, G y una forma sólida amorfa comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

4.1.2. Forma B del Compuesto A

Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de la Forma B del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede obtenerse de varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solventes comprendiendo 2-propanol, acetona, acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, metil etil

15 cetona, éter metil terbutílico, cloruro de metileno, n-butanol, acetato de n-butilo, tetrahidrofurano, tolueno, agua y mezclas que comprenden dos o más de los mismos. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma B puede obtenerse por cristalización de un sistema de solventes que comprende

20 etanol:agua al 1:1, v.gr., por un proceso que comprende evaporación del sistema de solventes de etanol:agua de 1:1 a aproximadamente 25°C, seguido por aislamiento de la Forma B. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma B puede obtenerse por cristalización de un sistema de solventes que

25 comprende acetona:etanol al 1:1, v.gr., por un proceso que comprende lechear una forma sólida que comprende el Compuesto A en acetona:etanol al 1:1 a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 días, seguido por aislamiento de la Forma B.

30 En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de

rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma B del Compuesto A se provee en la Figura 5. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 10.1, 12.4, 13.5, 15.7, 16.3, 18.1, 20.7, 22.5, 24.7, 26.2, 26.9, 29.1 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 5. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma A representativa provisto en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma B del Compuesto A se muestra en la Figura 6. En ciertas modalidades, la Forma B se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende un evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 154°C . Una gráfica de TGA representativo para la Forma B del Compuesto A se muestra en la Figura 7. En ciertas modalidades, la Forma B se caracteriza por una gráfica TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., alrededor de 0.25% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 140°C . En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma B es anhidrida. En ciertas modalidades, la Forma A es no solvatada.

3

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 8. En ciertas modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma B exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., aproximadamente 0.6%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma B es sustancialmente no higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma B no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma B es estable con respecto a humedad.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma B es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, al exponerse a temperatura elevada, al exponerse a humedad elevada, al exponerse a uno más solventes y/o por compresión. En otras modalidades, por ejemplo, la Forma B es estable siguiendo la exposición a un ambiente de aproximadamente 40°C y ambiente de aproximadamente 75% RH durante aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma B es estable después de la exposición a uno más sistemas de solventes comprendiendo, v.gr., etanol, agua o heptano, a aproximadamente 40°C durante por lo menos aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma B se convierte a la Forma C del Compuesto A por exposición a un sistema de solventes comprendiendo, v.gr., tolueno durante

54

aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma B es estable por compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto.

5 En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma B se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma B comprende partículas que tienen una morfología similar a hojuelas. En
10 ciertas modalidades, una muestra de la Forma B comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 12 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma B del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma B del Compuesto A que
15 es sustancialmente libre u otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, C, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma B como una mezcla de
20 formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, C, D, E, F, G y una forma sólida amorfa comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

25 4.1.3 Forma C del Compuesto A

Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de la Forma C del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede obtenerse de varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de
30 solventes comprendiendo acetona, acetonitrilo, etanol, heptano, metanol, metil etil cetona, tetrahidrofurano,

tolueno, agua y mezclas que comprenden dos o más de los mismos. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma C puede obtenerse por cristalización de un sistema de solventes que comprende tolueno, v.gr., por un proceso que comprende el uso
5 de tolueno como un anti-solvente, seguido por aislamiento de la Forma C.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma C del
10 Compuesto A se provee en la Figura 9. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7.5, 11.3, 15.3, 16.4, 17.8, 21.4, 22.6, 23.5,
15 24.8, 25.5, 26.4, 27.6 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 9. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,
20 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma C representativa provisto en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC
25 representativa para la Forma C del Compuesto A se muestra en la Figura 10. En ciertas modalidades, la Forma C se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende uno o más eventos adicionales, tal como, v.gr., un evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 166°C .
30 Una gráfica de TGA representativo para la Forma C del Compuesto A se muestra en la Figura 11. En ciertas

56

modalidades, la Forma C se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 10%, v.gr., alrededor de 5.9% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 140°C. En ciertas modalidades, el evento de la pérdida de más comprende la pérdida del solvente tolueno, como se indica, v.gr., por análisis de TG-IR. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A es solvatado. En ciertas modalidades, la Forma C es un solvato de tolueno. En ciertas modalidades, la red cristalina de la Forma C comprende aproximadamente tres equivalentes molares de tolueno por mol del Compuesto A.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 12. En ciertas modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma C exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., aproximadamente 0.5%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma C es sustancialmente no higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma C no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma C es estable con respecto a humedad.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma C es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, al exponerse a temperatura elevada, por la exposición a humedad

elevada, al exponerse a uno más solventes y/o por compresión. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma C es estable después de la exposición a un ambiente de aproximadamente 40°C y un ambiente de aproximadamente 75% RH durante 5 aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma C es estable después de la compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A 10 puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma C se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma C comprende partículas que tienen una morfología similar a placas. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma C comprende 15 partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 12 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma C del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma C del Compuesto A que es sustancialmente libre u otras formas sólidas que 20 comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, B, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma C como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, 25 v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, D, E, F, G y una forma sólida amorfa comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

4.1.4 Forma D del Compuesto A

30 Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de la Forma D del Compuesto A. En ciertas

modalidades, la Forma D del Compuesto A puede obtenerse de varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solventes comprendiendo cloruro de metileno. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma D puede obtenerse por
5 cristalización de un sistema de solventes que comprende cloruro de metileno, v.gr., por un proceso que comprende el uso de tolueno como un anti-solvente, seguido por aislamiento de la Forma D.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A
10 puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma D del Compuesto A se provee en la Figura 13. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco,
15 seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 7.5, 9.6, 11.3, 13.9, 16.3, 17.7, 20.5, 23.2, 24.6, 25.2, 26.0, 28.8 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 13.
20 En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma D representativa provisto en la presente.

25 En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma D del Compuesto A se muestra en la Figura 14. En ciertas modalidades, la Forma D se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende uno o más
30 eventos adicionales, tal como, v.gr., un evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 100°C.

A

- Una gráfica de TGA representativo para la Forma D del Compuesto A se muestra en la Figura 15. En ciertas modalidades, la Forma D se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 10%, v.gr., alrededor de 6.5% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 110°C. En ciertas modalidades, el evento de la pérdida de más comprende la pérdida del solvente cloruro de metileno (es decir, diclorometano), como se indica, v.gr., por análisis de TG-IR.
- En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A es solvatado. En ciertas modalidades, la Forma D es un solvato de cloruro de metileno. En ciertas modalidades, la red cristalina de la Forma D comprende aproximadamente 2.5 equivalentes molares de tolueno por mol del Compuesto A.
- En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 16. En ciertas modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma D exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 3%, v.gr., aproximadamente 1.5%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma D es sustancialmente no higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma D no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorbición. En ciertas modalidades, la Forma D es estable con respecto a humedad.
- En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas



modalidades, el material de la Forma D es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, por compresión. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma D es estable después de la compresión a una presión de

5 aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto. En ciertas modalidades, la Forma D es estable después de la exposición a un ambiente de aproximadamente 40°C y ambiente de alrededor de 75% RH durante aproximadamente cuatro semanas, aunque en ciertas modalidades, la intensidad

10 del pico resultante del patrón de XRPD de la Forma D se reduce. En ciertas modalidades, esta reducción en la intensidad del pico de XRPD resulta de la formación de material amorfo comprendiendo el Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma D se convierte a la Forma B del

15 Compuesto A por la exposición a un sistema de solventes comprendiendo, v.gr., heptano, etanol y/o agua a aproximadamente 40°C durante aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, la Forma D se convierte a la Forma C del Compuesto A por la exposición a un sistema de solventes

20 comprendiendo tolueno a aproximadamente 40°C durante aproximadamente cuatro semanas.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma D se caracteriza como un polvo blanco.

25 En ciertas modalidades, una muestra de la Forma D comprende partículas que tienen una morfología similar a hojuelas. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma D comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 18 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma D

30 del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma D del Compuesto A que

es sustancialmente libre u otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, B, C, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas

5 modalidades presentes proveen la Forma D como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, E, F, G y una forma sólida amorfa comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

10

4.1.5 Forma E del Compuesto A

Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de la Forma E del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede obtenerse de

15 varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solventes comprendiendo acetona, acetonitrilo, heptano, metanol, cloruro de metileno y mezclas que comprenden dos o más de los mismos. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma E puede obtenerse por cristalización de un sistema de

20 solventes que comprende acetonitrilo, v.gr., por un proceso que comprende evaporación de acetonitrilo, seguido por aislamiento de la Forma E.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de

25 rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma E del Compuesto A se provee en la Figura 17. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes

30 posiciones aproximadas: 7.6, 9.2, 11.4, 15.5, 16.5, 17.9, 19.6, 20.5, 21.6, 22.8, 23.8, 26.6 grados 2 θ . En ciertas

26

modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 17.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma E representativa provisto en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma E del Compuesto A se muestra en la Figura 18. En ciertas modalidades, la Forma E se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende uno o más eventos adicionales, tal como, v.gr., un evento endotérmico con una temperatura de presentación de aproximadamente 95°C.

Una gráfica de TGA representativo para la Forma E del Compuesto A se muestra en la Figura 19. En ciertas modalidades, la Forma E se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 8%, v.gr., alrededor de 4.0% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 110°C. En ciertas modalidades, el evento de la pérdida de más comprende la pérdida del solvente tolueno, como se indica, v.gr., por análisis de TG-IR. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A es solvatado. En ciertas modalidades, la Forma E es un solvato de acetonitrilo. En ciertas modalidades, la red cristalina de la Forma E comprende aproximadamente 2.5 equivalentes molares de acetonitrilo por mol del Compuesto A.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad.

Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 20. En ciertas

67

modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma E exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 10%, v.gr., aproximadamente 5.1%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se
5 pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma E es sustancialmente no higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma E no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de
10 adsorción/desorbción. En ciertas modalidades, la Forma E es estable con respecto a humedad.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma E es estable, v.gr., su
15 patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, por compresión. Por ejemplo, en ciertas modalidades la Forma E es estable después de la compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto.

20 En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma E se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma E comprende partículas que tienen una morfología similar a hojuelas. En
25 ciertas modalidades, una muestra de la Forma C comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 18 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma E del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma E del Compuesto A que
30 es sustancialmente libre u otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, B, C,

64

D, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas modalidades presentes proveen la Forma E como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, F, G y una forma sólida amorfa comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

4.1.6 Forma F del Compuesto A

Ciertas modalidades presentes proveen la forma cristalina de la Forma F del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede obtenerse de varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solventes comprendiendo acetona, etanol, agua y mezclas que comprenden dos o más de los mismos. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la Forma F puede obtenerse por cristalización de un sistema de solventes que comprende etanol y/o agua, v.gr., por un proceso que comprende el uso de etanol y/o agua, seguido por aislamiento de la Forma F.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma F del Compuesto A se provee en la Figura 21. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes posiciones aproximadas: 8.1, 8.6, 15.6, 17.3, 19.3, 21.4, 22.8, 24.6, 25.4, 25.9, 26.6, 27.7 grados 2 θ . En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 21. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6,

4
6

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de la Forma F representativa provisto en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A
5 puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma F del Compuesto A se muestra en la Figura 22. En ciertas modalidades, la Forma F se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende uno o más eventos endotérmicos con una temperatura de presentación de
10 aproximadamente 145°C. Una gráfica de TGA representativo para la Forma F del Compuesto A se muestra en la Figura 23. En ciertas modalidades, la Forma F se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., alrededor de 0.1% de la masa total
15 de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 180°C. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma F es no solvatada. En ciertas modalidades, la Forma F es
20 anhidrida.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 24. En ciertas
25 modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma F exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., aproximadamente 0.2%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de
30 nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma F es sustancialmente no higroscópica. En ciertas

66

modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma F no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorbción. En ciertas modalidades, la Forma F es estable con respecto a humedad.

5 En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma F es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, por compresión. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma F
10 es estable después de la compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto. En ciertas modalidades, la Forma F es estable después de la exposición a un sistema de solventes comprendiendo, v.gr., etanol, acetona o mezclas de los mismos, durante
15 aproximadamente dos días a aproximadamente 25°C.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma F se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma F comprende
20 partículas que tienen una morfología similar a hojuelas. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma F comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 18 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma F del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas
25 modalidades presentes proveen la Forma F del Compuesto A que es sustancialmente libre u otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, B, C, D, E, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas
30 modalidades presentes proveen la Forma F como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo,



v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes:
Formas A, B, C, D, E, G y una forma sólida amorfa
comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

5 4.1.7 Forma G del Compuesto A

Ciertas modalidades presentes proveen la forma
cristalina de la Forma G del Compuesto A. En ciertas
modalidades, la Forma G del Compuesto A puede obtenerse de
varios solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de
10 solventes comprendiendo acetato de etilo. Por ejemplo, en
ciertas modalidades, la Forma G puede obtenerse por
cristalización de un sistema de solventes que comprende
acetato de etilo, v.gr., por un proceso que comprende el uso
de acetato de etilo, seguido por aislamiento de la Forma G.

15 En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A
puede caracterizarse por análisis de difracción en polvo de
rayos X. Un patrón de XRPD representativo de la Forma G del
Compuesto A se provee en la Figura 25. En ciertas
modalidades, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por
20 picos de XRPD localizados en uno, dos, tres, cuatro, cinco,
seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de las siguientes
posiciones aproximadas: 7.9, 9.5, 11.7, 15.7, 16.8, 18.1,
19.7, 21.8, 22.8, 25.1, 25.8, 26.7 grados 2 θ . En ciertas
modalidades, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por un
25 patrón de XRPD que iguala el patrón exhibido en la Figura 25.
En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A se
caracteriza por un patrón de XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,
23, 24 o 25 picos que coinciden con los picos en el patrón de
30 la Forma G representativa provisto en la presente.

6

En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Una gráfica de DSC representativa para la Forma G del Compuesto A se muestra en la Figura 26. En ciertas modalidades, la Forma G se caracteriza por una gráfica de DSC que comprende uno o más eventos endotérmicos con una temperatura de presentación de aproximadamente 109°C. Una gráfica de TGA representativo para la Forma G del Compuesto A se muestra en la Figura 27. En ciertas modalidades, la Forma G se caracteriza por una gráfica de TGA que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 8%, v.gr., alrededor de 3.8% de la masa total de la muestra al calentar de aproximadamente 25°C a alrededor de 110°C. En ciertas modalidades, el evento de pérdida de masa de TGA comprende la pérdida del solvente acetato de etilo, como se indica, v.gr., por análisis de TG-IR. En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A es solvatado. En ciertas modalidades, la Forma G es un solvato de acetato de etilo. En ciertas modalidades, la red cristalina de la Forma G comprende aproximadamente tres equivalentes molares de acetato de etilo por mol del Compuesto A.

En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de absorción de humedad. Una gráfica de isoterma de absorción de humedad representativa se muestra en la Figura 28. En ciertas modalidades, cuando la RH se incrementa de aproximadamente 0% a alrededor de 95% RH, la Forma G exhibe un cambio de masa menor a aproximadamente 1%, v.gr., aproximadamente 0.4%, de la masa de partida de la muestra. En ciertas modalidades, se pierde la masa ganada por absorción cuando RH disminuye de nuevo a aproximadamente 0% RH. En ciertas modalidades, la Forma G es sustancialmente no higroscópica. En ciertas

G

modalidades, el patrón de XRPD del material de la Forma G no cambia sustancialmente siguiendo el análisis de adsorción/desorbición. En ciertas modalidades, la Forma G es estable con respecto a humedad.

5 En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas modalidades, el material de la Forma G es estable, v.gr., su patrón de XRPD permanece sustancialmente sin cambio, por compresión. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma G
10 es estable después de la compresión a una presión de aproximadamente 140.6 kg/cm² durante aproximadamente 1 minuto. En ciertas modalidades, la Forma G se convierte a la Forma B por exposición a un sistema de solventes que comprende, por ejemplo, etanol, acetona o sus mezclas,
15 durante aproximadamente dos días a aproximadamente 25°C.

En ciertas modalidades, la Forma G del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de partículas. En ciertas modalidades, la Forma G se caracteriza como un polvo blanco. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma G comprende
20 partículas que tienen una morfología similar a hojuelas. En ciertas modalidades, una muestra de la Forma G comprende partículas con un D₉₀ menor a aproximadamente 18 µm.

Ciertas modalidades presentes proveen la Forma G del Compuesto A que es sustancialmente puro. Ciertas
25 modalidades presentes proveen la Forma G del Compuesto A que es sustancialmente libre u otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., Formas A, B, C, D, E, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Ciertas
30 modalidades presentes proveen la Forma G como una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo,

20

v.gr., una mezcla que comprende una o más de las siguientes:
Formas A, B, C, D, E, G y una forma sólida amorfa
comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente.

5 4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La invención abarca métodos para tratar, prevenir y
manejar enfermedades o trastornos aliviados por la reducción
de niveles de TNF- α en un paciente que comprende administrar
a un paciente que necesita de dicho tratamiento, la
10 prevención o manejo de una cantidad terapéutica o
profilácticamente efectiva de una o más formas sólidas que
comprenden el Compuesto A, tal como, v.gr., Forma A del
Compuesto A, Forma B del Compuesto A, Forma C del Compuesto
A, Forma D del Compuesto A, Forma E del Compuesto A, Forma F
15 del Compuesto A, Forma G del Compuesto A, o una forma amorfa
del Compuesto A, como se provee en la presente.

Los trastornos aliviados por la inhibición de TNF- α
incluyen, pero no se limitan a: enfermedad cardíaca, tal como
falla cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar,
20 choque séptico mediado por endotoxina,, miocarditos viral
agua, rechazo al aloinjerto cardíaco e infarto al miocardio;
tumores sólidos, incluyendo pero no limitado a, sarcoma,
carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma,
condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma,
25 endoteliosarcoma, linfangiosarcoma,
linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de
Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon,
cáncer pancreático, cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer
de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de
30 células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas
sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma

71

papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de

5 Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringoglioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico,

10 oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; y tumores que se originan en la sangre incluyendo pero no limitado a, leucemia linfoblástica aguda "ALL", leucemia de célula B linfoblásticas agudas, leucemia de células T linfoblásticas agudas, leucemia mieloblásticas

15 agudas "AML", leucemia promiolocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no-linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "CML", leucemia

20 linfocítica crónica "CLL", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielogenosas, linfocíticas y mielocíticas.

Los métodos específicos de la invención comprenden

25 además la administración de un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico diferente al Compuesto A). Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerígenos tales como, pero no limitados a: agentes alquilantes, mostazas de nitrógeno,

30 etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos

u
7

de pirimidina, análogos de purina, vinca alcaloides, epipodofilotoxinas, antibióticos, inhibidores de topoisomerasa y vacunas anticancerígena.

Los agentes terapéuticos adicionales específicos

5 incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol, acronina; adozelesina; aldesleucina; altratamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina;

10 batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina;

15 carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citabina; decarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel;

20 doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de

25 esorubicina; estramustina; fosfato sodio de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina;

30 clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II

23

(incluyendo interleucina recombinante II, o IL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1 ; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gama-1b; iproplatina; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol;

5 acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina;

10 meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de

15 peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato

20 de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; spiromustina; spiroplatina; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona;

25 testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de

30 vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinapidina; sulfato de vinglicinato;

24

sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de
 vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina;
 zinostatina; clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos anti-
 cancerígenos incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25
 5 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona;
 aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina;
 aldesleuquina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina;
 amidox; amifostina; ácido aminolevulinic; amrubicina;
 amsacrina; anagrelide; anastrozol; andrografolida;
 10 inhibidores de angiogénesis; antagonistas D; antagonistas G;
 antarelix; proteína-1 morfogenética contra-dorsalizina;
 antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno;
 antinaoplastona; oligonucleótidos en contrasentido; glicinato
 de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis;
 15 reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA;
 arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina;
 axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron;
 azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol;
 batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas;
 20 benzoilstaurosporina; derivados beta lactama; beta-aletina;
 betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF;
 bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida;
 bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitanea;
 butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados
 25 de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-
 amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700;
 inhibidor derivado de cartílagos; carzelesina; inhibidores de
 caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B;
 cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida;
 30 cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno;
 clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina

A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina
 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A;
 curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatama; cipemicina;
 ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina;
 5 dacliximab; decitabina; dehidrodidemnin B; deslorelina;
 dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil;
 diaziquinona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-
 5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil
 espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron;
 10 doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA;
 ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina;
 elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de
 estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de
 estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano;
 15 fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida;
 flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina;
 clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano;
 fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de
 gallio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa;
 20 gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfame;
 heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido
 ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina;
 ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos
 inmunoestimulantes; inhibidor de factor de crecimiento 1
 25 similar a isoleucina; agonistas de interferon; interferones;
 interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-;
 iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B;
 itasetron; jasplacinolida; cahalalida F; triacetato de
 lamelarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de
 30 lentinan; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de
 leucemia; interferon leucocito alfa; leuprolidea + estrógeno

76

+ progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de
 linaar poliamina; péptido de disacárido lipofílico;
 compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7;
 lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina;
 5 losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio
 texafirina; lisofillina; péptidos lípicos; maitansina;
 mannostatina A; marimastat; masoprocól; maspina; inhibidores
 de matrilisina; inhibidores de matriz de metaloproteínasa;
 menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa;
 10 metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;
 mirimostim; ARN de doble hebra desigual; mitoguazona;
 mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de
 crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina;
 mitoxantrona; mofaroteneo; molgramostim; anticuerpo
 15 monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; sk de pared
 celular de monofosforilo de lípido A + miobacterias;
 mopidamol; inhibidor de genes de resistencia de fármacos
 múltiples; terapias basadas en supresor de múltiples tumores
 I; agente anticancerígeno de mostaza, micaperoxido B;
 20 extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-
 acetildinalina; benzamidas N-substituidas; nafarelina;
 nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina;
 nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridronico;
 endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de
 25 óxido nítrico; antioxidante de nitroxidos; nitrullin; O6-
 benzilguanina; octreotida; ocicenona; oligonucleótidos;
 onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor
 oral de citoquinas; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina;
 oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados
 30 de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido
 pamidronico; panaxitriol; panomifeno; parabactina;

A
7

pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosan
sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida;
alcohol perililico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores
de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina;
5 pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor
de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos
de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio;
porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona;
prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador
10 inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C;
inhibidores de proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de
proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosido
fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de
hemoglobina de polioxietileno piridoxilado; antagonistas raf;
15 raltitrexado; ramosetrona; inhibidores de proteína farnesil
transferasa ras; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP;
reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186;
rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; robitucina;
romurtida; roquinimex; rubiginona Bl; ruboxilo; safingol;
20 saintopina; SarcNU; sarcofitol A; sargramostima; imitación
Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1;
oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de
señales; moduladores de transducción de señales; proteína de
unión de antígeno de una sola cadena single; sizofiran;
25 sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio;
solverol; proteína de unión de somatomedina; sonermina; ácido
esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina;
espongistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre;
inhibidores de división de células madre; estipiamida;
30 inhibidores de estromelisin; sulfinosina; antagonistas
superactivos de péptidos intestinales vasoactivos; suradista;

76

suramina; svainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos;
tallimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina;
tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirilio;
inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida;
5 teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina;
tiocoralina; trombopoyetina; imitación de trombopoyetina;
timalfasina; agonista receptor de timopoyetina; timotrinan;
hormona de estimulación de tiroides; etil etiopurpurina de
estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina;
10 toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores
de traslación; tretinoína; triacetiluridina; triciribina;
trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida;
inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de
UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento de senos
15 urogenitales; antagonistas receptores de urocinasa;
vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia de
genes de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas;
verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;
zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalamer de
20 zinostatina.

Las modalidades presentes abarcan además un método
para tratar o prevenir enfermedades o trastornos aliviados
por la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende
administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o
25 prevención una o más formas sólidas que comprenden el
Compuesto A. Los trastornos aliviados por la inhibición de
PDE4 incluyen, pero no están limitados a, asma, inflamación,
enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aguda, enfermedad
inflamatoria pulmonar crónica o aguda, enfermedad del
30 intestino inflamatorio, Enfermedad de Crohn, Enfermedad de
Behcet, colitis, colitis ulcerativa y artritis o inflamación

29

debido a reperfusión. En una modalidad preferida, la enfermedad o trastorno que será tratado o prevenido es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los métodos específicos de la invención pueden
5 comprender la administración de un agente terapéutico
adicional tal como, pero no limitado a, fármacos anti-
inflamatorios, antihistaminas y descongestionantes. Ejemplos
de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no
están limitados a: antihistaminas incluyendo, pero no
10 limitado a, etanolaminas, etilendiaminas, piperazinas y
fenotiazinas; fármacos antiinflamatorios, NSAIDS, incluyendo,
pero no limitado a, aspirina, salicilatos, acetaminofeno,
indometacina, sulindaco, etodolaco, fenamatos, tolmetina,
quetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno,
15 cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam,
derivados de priaolona; y esteroides incluyendo pero no
limitado a, esteroides corticales y esteroides
adrenocorticales.

Los métodos específicos de la invención evitan o
20 reducen las interacciones de fármaco-fármaco y otros efectos
adversos asociados con agentes usados en el tratamiento de
dichos trastornos, incluyendo feniletilsulfonas sustituidas
racémicas. Sin estar limitado por alguna teoría, ciertas
formas sólidas comprendiendo el Compuesto A además pueden
25 proveer una efectividad terapéutica mejorada, o índice
terapéutico, en 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-
metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona,
incluyendo las formas sólidas de la misma.

Como se estableció antes, ciertas formas sólidas
30 que comprenden el Compuesto A pueden usarse en el tratamiento
o prevención de una amplia es cala de enfermedades y

40

condiciones. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un ingrediente activo particular de la invención en el manejo agudo o crónico de una enfermedad o condición puede variar con la naturaleza y severidad de la enfermedad o condición y la ruta por la cual se administra el ingrediente activo. La dosis y tal vez la frecuencia de dosis, también varía de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Los regímenes de dosificación adecuados pueden seleccionarse fácilmente por los expertos en la materia con la consideración debida de dichos factores. En general, el rango de dosis diaria recomendado para las condiciones descritas en la presente están dentro del rango de aproximadamente 1 mg a alrededor de 1,000 mg por día, dado como una sola dosis una vez al día preferiblemente como dosis divididas durante un día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas de igual manera. Específicamente, un rango de dosis diario puede ser de aproximadamente 5 mg a alrededor de 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y alrededor de 200 mg por día. Específicamente, la dosis diaria puede administrarse en 5 mg e incrementarse, si es necesario, hasta aproximadamente 200 mg a alrededor de 1000 mg por día como una sola dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Alternativamente, la dosis diaria es de 0.01 mg/kg a 100 mg/kg.

Puede ser necesario usar dosis del ingrediente activo fuera de los rangos descritos en la presente en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que el clínico o médico tratante

f

ahora lo saben cómo y cuando interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con respuesta de pacientes individuales.

Las frases "cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad profilácticamente efectiva" y "cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva", como se usa en la presente abarca las cantidades de dosis descritas antes y los programas de frecuencia de dosis. Diferentes cantidades terapéuticamente efectivas pueden aplicarse para diferentes enfermedades y condiciones, como se sabrá fácilmente por los expertos en la materia. Similarmente, las cantidades suficientes para tratar o prevenir dichos trastornos, pero insuficientes para ocasionar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona también se abarcan por las cantidades de dosis descritas antes y los programas de frecuencia de dosis.

4.3 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas y las formas de una sola dosis unitaria comprendiendo una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A se proveen en la presente. También en la presente se proveen métodos para preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias solas que comprenden una o más formas sólidas comprendiendo el Compuesto A. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las formas de dosis individuales que comprenden una forma sólida provista en la presente o preparada usando la forma sólida provista en la presente puede ser adecuada para administración oral, mucosal (incluyendo rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular,

82

inyección de bolo, intra-arterial o intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal o tópica.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas y formas de dosis provistas en la presente

5 comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Ciertas modalidades presentes proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden una forma sólida comprendiendo el Compuesto A, tal como, v.gr., Formas A, B, C, D, E F, G o una forma sólida amorfa

10 comprendiendo el Compuesto A como se provee en la presente, en donde la forma sólida comprendiendo el Compuesto A sustancialmente puro. Ciertas modalidades presentes proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden una forma sólida que comprende el Compuesto A, tal como,

15 v.gr., Formas A, B, C, D, E, F, G una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A provisto en la presente, que es sustancialmente libre de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, v.gr., las Formas A, B, C, D, E, F, G y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A

20 como se provee en la presente. Ciertas modalidades presentes proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, v.gr., una mezcla que comprende uno o más de los siguientes: Formas A, B, C, D, E, F, y una forma

25 sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se provee en la presente. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis provistas en la presente también comprenden típicamente uno o más excipientes, diluyentes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Una composición farmacéutica particular que se abarca por esta modalidad comprende una o más formas sólidas

63

que comprenden el Compuesto A y por lo menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a: fármacos anticancerígenos y terapias anti-inflamatorias incluyendo, pero no limitado a, los provistos en la presente.

Las formas de dosis unitarias de la invención son adecuados para la administración oral, mucosal (v.gr., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (v.gr., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, o intra-arterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosis incluyen, pero no están limitados a: tabletas, capletas, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica suave; bolsas; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastes); pastas; polvos; vendajes; cremas; férulas; soluciones; parches; aerosoles (v.gr., rociadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosis líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (v.gr., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosis líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (v.gr., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proveer formas de dosis líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosis de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosis usada en el tratamiento agudo de inflamación o un trastorno relacionado puede contener cantidades superiores de uno o más de los ingredientes activos comprende una forma de dosis usada en el tratamiento

44

crónico de la misma enfermedad. Similarmente, una forma de dosis parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosis oral para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las cuales las formas de dosis específicas abarcadas por esta invención variarán una de la otra serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase, v.gr., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

10 Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosis comprenden uno más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia de farmacia y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proveen en la presente. Ya sea que 15 un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosis depende de una variedad de factores bien conocidos en la materia incluyendo, pero no limitado a, la forma en la cual la forma de dosis será administrada a un paciente. Por ejemplo, las 20 formas de dosis orales tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para usarse en las formas de dosis parenterales. Si es adecuado o no un excipiente particular puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosis.

25 Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la materia y se listan, por ejemplo, en U.S. Pharmacopeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden un ingrediente activo, un 30 aglutinante/relleno y un lubricante en las cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables.

1
45

Las formas de dosis libres de lactosa preferidas comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón previamente gelatinizado y estearato de magnesio.

La invención además abarca composiciones
5 farmacéuticas anhidridas y formas de dosis que comprenden ingredientes activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (v.gr., 5%) se acepta ampliamente en la técnica farmacéutica como un medio para simular un almacenamiento a
10 largo plazo con el fin de determinar características tales como vida de anaquel o estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, v.gr., Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2a. ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y calor aceleran la
15 descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto de agua en una formulación puede tener mayor significado dado que la humectación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la manufactura, manejo, empaque, almacenamiento, embarque y uso de las formulaciones.

20 Las composiciones farmacéuticas anhidridas y las formas de dosis de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidridos o que contienen baja humectación y condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden
25 lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidridos si se espera el contacto sustancial con humectación y/o humedad durante la manufactura, empaque y/o almacenamiento.

30 Una composición farmacéutica anhidrida deberá prepararse y almacenarse de manera que se mantiene su

46

naturaleza anhidrida. Consecuentemente, las composiciones anhidridas preferiblemente se empacan usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que pueden incluirse en equipos de formulaciones adecuados.

- 5 Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, hojas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitaria (v.gr., frascos), empaques de burbujas y empaques de tiras.

La invención abarca además composiciones
10 farmacéuticas y formas de dosis que comprenden uno más compuestos que reducen el régimen por el cual se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos que se denominan en la presente como "estabilizadores" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico,
15 reguladores de pH, o reguladores de sales.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosis pueden diferir dependiendo de los factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la cual será
20 administrada a pacientes. Sin embargo, las formas de dosis típicas provistas en la presente están dentro del rango de aproximadamente 1 mg a alrededor de 1,000 mg por día, dado como una sola dosis una vez al día en la mañana pero preferiblemente como dosis divididas durante el día. Más
25 específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas de igual manera. Específicamente, un rango de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a alrededor de 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y alrededor de 200 mg por día. En el
30 manejo del paciente, la terapia puede iniciar a una dosis inferior, tal vez de aproximadamente 1 mg a alrededor de 25

2

mg e incrementarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a alrededor de 1,000 mg por día como una sola dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

5

4.3.1 FORMAS DE DOSIS ORALES

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuados para la administración oral se pueden presentar como formas de dosis discretas, tales como, pero no se limitan a, tabletas (v.gr., tabletas masticables), capletas, cápsulas y líquidos (v.gr, jarabes saborizados). Dichas formas de dosis contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la materia. Véase generalmente Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosis orales típicas de la invención se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para usarse en formas de dosis líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para usarse en formas de dosis orales sólidas (v.gr. polvos, tabletas, cápsulas y capletas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes,

gg

agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

Debido a su fácil administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosis orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas por técnica normales acuosa o no acuosas. Dichas formas de dosis pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosis se preparan uniforme e íntimamente mezclando los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos y luego configurando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden formarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosis orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosis incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (v.gr, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil

cf

celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio; polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón previamente gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa (v.gr., Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y sus mezclas.

5 Ejemplos de rellenos adecuado para usarse en las composiciones farmacéutica y formas de dosis descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (v.gr., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido
10 silícico, sorbitol, almidón, almidón previamente gelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en composiciones farmacéuticas de la invención típicamente está presente de aproximadamente 50 a alrededor de 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosis.

15 Las formas adecuadas de celulso microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (disponible de FMC Corporation, American Viscose Divison, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los
20 mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio vendido como AVICEL RC-581™. Los excipientes con bajo contenido de humedad o aditivos incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM™.

Se usan desintegrantes en las composiciones de la
25 invención para proveer tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen mucho desintegrante pueden desintegrarse en almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no desintegrarse a un régimen deseado o bajo las condiciones
30 deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que ni es bastante ni poca para alterar

90

perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos se deberá usar para formar formas de dosis orales sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante usada varía con base en el tipo de formulación y fácilmente es discernible para los de experiencia ordinaria en la materia. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0.5 a alrededor de 15 por ciento en peso de desintegrante, específicamente de aproximadamente 1 a alrededor de 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, almidón previamente gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención incluyen, pero no están limitadas a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (v.gr., aceite de cacahuate, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200™, manufacturado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por

91

Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL™ (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usa, los lubricantes normalmente se usan en una cantidad menor a aproximadamente uno por
5 ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosis en las cuales se incorporan.

4.3.2 FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A
10 como se provee en la presente se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las Patentes de E.U.A. Nos.: 3,845,770;
15 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 y 5,733,566, cada una de las cuales se incorporan aquí por referencia. Dichas formas de dosis pueden usarse para proveer liberación lenta o controlada de uno o más
20 ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para
25 proveer el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las descritas en la presente, pueden seleccionarse fácilmente para usarse con los ingredientes activos de la
30 invención. La invención abarca por lo tanto formas de dosis unitarias solas adecuadas para la administración oral tales

a

como, pero no limitadas a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y capletas que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen una meta común para mejorar la terapia de fármaco sobre la lograda por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosis reducida y cumplimiento de paciente incrementada. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de acción u otras características tales como niveles del fármaco y pueden afectar por lo tanto la ocurrencia de efectos laterales (v.gr. adversos).

Las formulaciones de liberación más controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado y gradual y continuamente la liberación de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco deberá liberarse de la forma de dosis a un régimen que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo que puede estimularse por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.



4.3.3. FORMAS DE DOSIS PARENTERALES

Las formas de dosis parenterales pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intra-arterial. Debido a su administración normalmente deriva las defensas naturales de pacientes contra contaminantes, las formas de dosis parenterales preferiblemente son estériles o son capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosis parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos que serán disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proveer formas de dosis parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de sodio e Inyección de Ringer Lactatada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la

98

presente también pueden incorporarse en las formas de dosis parenterales de la invención.

4.3.4. FORMAS DE DOSIS TRANSDÉRMICAS, TÓPICAS Y
5 MUCOSALES

Las formas de dosis transdérmicas, tópicas y mucosales de la invención incluyen, pero no están limitadas a, soluciones oftálmicas, rociadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, 10 suspensiones u otras formas conocidas por el experto en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a y 18a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. 4a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosis 15 adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosis transdérmicas incluyen parches de "tipo de depósito" o "tipo de matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse durante un tiempo específico 20 para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (v.gr., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proveer formas de dosis transdérmicas, tópicas y mucosales 25 abarcadas por esta invención son bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica y depende del tejido particular al cual será aplicada la composición farmacéutica o forma de dosis dada. Teniendo esto en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, 30 acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo,

95

aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los humidificadores o humectantes también pueden agregarse a composiciones farmacéuticas y formas de dosis si se desea. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a y 18a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Dependiendo del tejido específico que será tratado, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o después del tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar mejoradores de penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido. Los mejoradores de penetración adecuados incluyen pero no se limitan a: acetona; varios alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polyvidona); urea; y varios esteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80™ (polisorbato 80) y Span 60™ (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosis o del tejido al cual la composición farmacéutica o forma de dosis se aplica, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Similarmente, la polaridad de un vehículo de solventes, su resistencia iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también pueden agregarse a las composiciones farmacéuticas o formas

96

de dosis para alterar ventajosamente la hidrofili-
lipofili-
cidad de uno o más ingredientes activos de manera que
mejora el suministro. A este respecto, los estearatos pueden
servir como un vehículo de lípidos para la formulación, como
5 una gente emulsificante o agente tensioactivo y como un
agente mejorador de suministro o mejorador de penetración.
Diferentes formas de sólidos comprendiendo los ingredientes
activos se pueden usar para ajustar además las propiedades de
la composición resultante.

10

4.3.5 EQUIPOS

Esta invención abarca equipos que, cuando se usan
por el practicante médico, pueden simplificar la
administración de cantidades apropiadas de ingredientes
15 activos en un paciente.

Un equipo típico de la invención comprende una
forma de dosis unitaria del compuesto A, o una forma sólida
farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo y una
forma de dosis unitaria de un segundo ingrediente activo.
20 Ejemplos de segundos ingredientes activos incluye, pero no se
limitan a, los listados en la presente.

Los equipos de la invención además pueden
comprender dispositivos que se usan para administrar los
ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos
25 incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo,
parches e inhaladores.

Los equipos de la invención además pueden
comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que se
pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos.
30 Por ejemplo, si un ingrediente activo se provee en una forma
sólida que deberá reconstituirse para la administración

GA

parenteral, el equipo puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el cual el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuado para la administración parenteral.

5 Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para USP de Inyección; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactatada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, 10 polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

15

5. EJEMPLOS

La presente solicitud incorpora por referencia la totalidad de la Patente de E.U.A. No. 6,962,940 (expedida el 8 de noviembre de 2005) incluyendo los ejemplos provistos en 20 la presente.

5.1 EJEMPLO 1: SÍNTESIS DE 2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOLINA-1,3-DIONA

25 Una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1.0 g, 3.7 mmoles) y anhídrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3.66 mmoles) en ácido acético (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. El solvente se removió a vacío para dar un aceite. La cromatografía del 30 aceite resultante dando el producto como un sólido amarillo (1.0 g, 59% rendimiento): pf 144°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (t,

98

J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.88 (s, 3H, CH₃), 3.75 (dd, J=4.4, 14.3 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.11 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5.87 (dd, J=4.3, 10.5 Hz, 1H, NCH), 6.82-6.86 (m, 1H, Ar), 7.09-7.11 (m, 2H, Ar), 7.47 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar), 7.64 (t, J= 8 Hz, 1H, Ar), 8.74 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar), 9.49 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.61, 24.85, 41.54, 48.44, 54.34, 55.85, 64.43, 111.37, 112.34, 115.04, 118.11, 120.21, 124.85, 129.17, 130.96, 136.01, 137.52, 148.54, 149.65, 167.38, 169.09, 169.40; Anal. Calc. para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57.38; H, 5.25; N, 6.08. Encontrado: C, 57.31 ; H, 5.34; N, 5.83.

5.2. EJEMPLO 2: SÍNTESIS DE (+) 2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA

Preparación de ácido 3-aminoftálico

10% Pd/C (2.5 g), ácido 3-nitroftálico (75.0 g, 355 mmoles) y etanol (1.5 l) se cargaron a un hidrogenador Parr de 2.5 l bajo una atmósfera de nitrógeno. El hidrógeno se cargó al recipiente de reacción durante hasta 3.867 kg/cm². La mezcla se agitó durante 13 horas, manteniendo la presión de hidrógeno entre 3.515 y 3.867 kg/cm². El hidrógeno se liberó y la mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La suspensión se filtró a través de un lecho de celita y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El sólido resultante se relechareó en éter y se aisló por filtración a vacío. El sólido se secó a vacío a un peso constante, dando 54 g (rendimiento de 84%) de ácido 3-aminoftálico como un producto amarillo. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.17 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 8-10

99

(br, s, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ : 112.00, 115.32, 118.20, 131.28, 135.86, 148.82, 169.15, 170.09.

Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmole) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a aproximadamente 25°C y además a 0-5°C durante otra hora. El sólido cristalino se recolectó por filtración a vacío y se lavó con éter. El producto sólido se secó a vacío a temperatura ambiente a un peso constante, dando 75 g (rendimiento de 61%) de anhídrido 3-acetamidofáltico como un producto blanco. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.21 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

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

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3 litros se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina (137.0 g, 500 mmole), N-acetil-L-leucina (52 g, 300 mmole) y metanol (1.0 l). La lechada agitada se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla agitada se dejó enfriar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. La lechada se filtró y se lavó con metanol (250 ml). El sólido se secó al aire y luego se secó a vacío a temperatura ambiente a un peso constante, dando 109.5 g (rendimiento del 98%) del producto crudo (85.8 % ee). El sólido crudo (55.0 g) y metanol (440 ml) se llevaron a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La lechada se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol

100

(200 ml). El sólido se secó al aire y luego se secó a vacío a 30°C a un peso constante, dando 49.6 g (recuperación del 90%) de sal de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina-N-acetil-L-leucina (98.4% ee). El HPLC quiral (1/99
5 EtOH/20 mM KH₂PO₄ @ pH 7.0, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technologies, 150 mm x 4.6 mm, 0.5 ml/min, @ 240 nm): 18.4 min (S-isomero, 99.2%), 25.5 min (R-isómero, 0.8%).

Preparación del Compuesto A

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml
10 se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador. El recipiente de reacción se cargó con sal de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-il amina N-acetil-L-leucina (25 g, 56 mmoles, 98% ee), anhídrido de 3-acetamidofáltico (12.1 g, 58.8 mmoles) y ácido acético
15 glacial (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a <50°C. El solvente se removió a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml x 2), salmuera (250 x 2) y se secó
20 sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó a vacío y el residuo se recrystalizó de un solvente binario conteniendo etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se aisló por filtración a vacío y se lavó con etanol, dando 19.4 g (rendimiento del 75%) de S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-
25 metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona} con 98% ee. HPLC quiral (15/85 EtOH/20 mM KH₂PO₄ @ pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4.6 mm, 0.4 mL/min, @ 240 nm): 25.4 min (S-isomero, 98.7%), 29.5 min (R- isomero, 1.2%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.68-3.75 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.07-4.15 (q, 2H),
30 4.51-4.61 (dd, 1H), 5.84-5.90 (dd, 1H), 6.82- 8.77 (m, 6H),

101

9.46 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ : 14.66, 24.92, 41.61, 48.53, 54.46, 55.91, 64.51, 111.44, 112.40, 115.10, 118.20, 120.28, 124.94, 129.22, 131.02, 136.09, 137.60, 148.62, 149.74, 167.46, 169.14, 169.48.

5 Un esquema de reacción que ilustra una preparación del enantiómero (+) del Compuesto A se provee como Figura 29.

10

5.3 EJEMPLO 3: INHIBICIÓN DE TNF- α

Análisis de TNF- α inducido por LPS en Sangre Completa Humana

15 La capacidad de los compuestos de inhibir la producción de TNF- α inducido por LPS por sangre completa humana se midió esencialmente como se describe más adelante para el análisis de TNF- α inducido por LPS en PBMC humano, excepto que se usó sangre completa recién extraída en lugar
20 de PBMC. (Muller y otros, 1999, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9:1625-1630.) IC_{50} =294 nM de TNF- α inducido por LPS en sangre completa humana para el Compuesto A.

Inhibición de TNF- α en suero inducido por LPS de Ratón

25 Se probaron compuestos en ese modelo animal de acuerdo con los métodos descritos previamente (Corral y otros, 1996, Mol. Med., 2:506-515). Inhibición de TNF- α de suero inducido por LPS de ratón (ED_{50} , mg/kg, p.o.)= 0.05 para Compuesto A.

30

Producción de TNF- α inducido por LPS

102

El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina producida por bacterias gram negativas tales como E. coli que induce la producción de muchas citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo TNF- α . En las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), el TNF- α producido en respuesta a LPS se deriva de monocitos, que comprenden aproximadamente 5-20% de PBMC total. Se probaron compuestos para la capacidad de inhibir producción de TNF- α inducido por LPS de PBMC humano como se describió previamente (Muller y otros, 1996, J. Med. Chem., 39:3238). PBMC de donadores normales se obtuvieron por centrifugación de densidad de Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NH, EUA). Las células se cultivaron en RPMI (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) suplementado con suero humano al 10% AB $\pm$ (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 μ g/ml estreptomycin (Life Technologies).

Se sembraron placas de PBMC (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejido Costar de fondo plano de 96 pozos (Corning, NY, EUA) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (Sigma, St. Louis, MO, EUA) a 100 ng/ml en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos (Celgene Corp., Warren NJ, EUAI se disolvieron en DMSO (Sigma) y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes de usarse. La concentración final de DMSO en todas las muestras fue de 0.25%. Los compuestos se agregaron a células una hora antes de estimulación de LPS. Se incubaron células durante 18-20 horas a 37°C en 5% CO₂ y se recolectaron sobrenadantes, se diluyeron con medio de cultivo y se analizaron para niveles de TNF- α por ELISA (Endogen, Boston, MA, EUA). TNF- α inducido por LPS IC₅₀ = 77 nM para Compuesto A.

107

Producción de TNF- α inducida por IL-1 β

Durante el transcurso de enfermedades inflamatorias, la producción de TNF- α con frecuencia se estimula por citoquina IL-1 β , en lugar de por LPS derivada bacteriamente. Se probaron compuestos para la capacidad de inhibir producción de TNF- α inducida por IL-1 β de PBMC humano como se describió antes para la producción de TNF- α inducida por LPS, excepto que se aisló PBMC de las unidades de leucocitos como fuente (Sera-Tec Biologicals, North Brunswick, NJ, USA) por centrifugación en Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia, Piscataway, NHJ, Usa), sembrado en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a 3×10^5 células/pozo en medio RPMI-1640 (BioWhitaker, Walkersville, Maryland, USA) conteniendo suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (Hyclone), 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina y 100 mg/ml estreptomicina (medio completo), previamente tratado con compuestos a 10, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064, y 0 μ M por duplicado a una concentración final de DMSO de 0.1% a 37°C en una incubadora humidificada a 5% CO₂ durante una hora, luego se estimuló con 50 ng/ml de IL-1 β humano recombinante (Endogen) durante 18 horas. TNF- α inducido por IL- β IC₅₀=83 nM para el Compuesto A.

25

5.4. EJEMPLO 4: SELECTIVIDAD DE PDE

PDEI, Análisis de 2, 3, 5 y 6 enzimas

La especificidad de compuestos para PDE4 se evaluó probando a una sola concentración (10 μ M) contra PDE1 de bovinos, PDE2, PDE3 y PDE5 humano, de plaquetas humanas (Hidaka and Asano, 1976, Biochem. Biophys. Acta, 429:485 y

30

104

Nicholsen y otros, 1991, Trends Pharmacol. Sci., 12:19) y PDE6 de segmentos externos de bastones retinales de bovinos Baehr y otros, 1979, J. Biol. Chem., 254:11669, y Gillespie y otros. 1989, Mol. Pharm., 36:773). Los resultados se listan en la Tabla 1.

Análisis de enzimas PDE7

PDE7 es un PDE selectivo para cAMP expresado principalmente en células T y en músculo esquelético. Las citoquinas derivadas en células T tales como IL-2 y IFN- γ son potencialmente regulables vía inhibición de PDE7. PDE7 se purificó de células T Hut78 humanas por cromatografía de intercambio aniónico como se describió previamente (Bloom and Beavo, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:14188-14192). Los compuestos se probaron contra la preparación de PDE7 en presencia de 10 nM cAMP como se describió para PDE4 en la Tabla 1.

5.5 EJEMPLO 5: INHIBICIÓN DE PDE4

Análisis de enzima (U937 derivado de células) PDE4

La enzima PDE4 se purificó de células monocíticas humanas U937 por cromatografía de filtración de gel como se describió previamente (Muller y otros, 1998, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8:2669-2674). Las reacciones de fosfodiesterasa se llevaron a cabo en 50 mM Tris HCl pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 μ M cAMP, 10 nM [³H]-cAMP durante 30 minutos a 30°C, terminado por ebullición, tratado con 1 mg/ml de veneno de víbora y separado usando resina de intercambio iónico AG-IXS (BioRad) como se describió (Muller y otros, 1998, Bioorg. & Med. Chem.

105

Lett. 8:2669-2674). Las reacciones consumadas menos de 15% de sustrato disponible. Los resultados se listan en la Tabla 1.

Tabla 1. Especificidad de PDE

5		Compuesto Racémico	Compuesto A	Compuesto B*
	Inhibición de PDE			
	PDE4 IC ₅₀ (de células U937) (mM)	81.8	73.5	611
	PDE1 (inhib. % a 10 µM)	9%	23%	27%
	PDE2 (inhib. % a 10 µM)	19%	6%	10%
	PDE3 (inhib. % a 10 µM)	21%	20%	31%
	PDE5 (inhib. % a 10 µM)	3%	3%	-9%
	PDE6 (inhib. % a 10 µM)	ND	-6%	10%
	PDE6 (nM)	22110	20500	ND
10	Relaciones de Especificidad de PDE de los datos anteriores (*veces)			
	PDE4/PDE1	>2700	>500	>50
	PDE4/PDE2	>800	>10000	>260
	PDE4/PDE3	>670	>1200	>45
	PDE4/PDE5	>12000	>30000	>39000
	PDE4/PDE6	ND	>40000	>250
	PDE7 IC ₅₀ /PDE4 IC ₅₀	270	279	ND

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

15 5.6 EJEMPLO 6: ANÁLISIS DE CÉLULAS T HUMANAS

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

 La Enterotoxina B de estafilococos (SEB) es
superantígeno derivado de bacterias gran positivas
Staphylococcus aureus. SEB provee un estímulo fisiológico
20 conveniente específico para cadenas de Vβ de receptor de
células T particulares. PBMC humano (que consiste de
aproximadamente 50% de células T) se aislaron de la fuente de
unidades de leucocito como se describió antes y se sembraron
en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a 3 x 10⁵
25 células/pozo en medio completo, previamente tratado con
compuestos 10, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064, y 0 µM
por duplicado en una concentración final de DMSO de 0.1% a
37°C en incubadora humidificada a 5% CO₂ durante 1 hora,
luego se estimuló con 100 ng/ml SEB (Sigma Chemical Co., St.
30 Louis, MO, EUA) durante 18 horas. Los niveles de IL-2 y IFN-γ
se midieron por ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

106

IL-2 IC_{50} = 291 nM para Compuesto A. IFN- γ IC_{50} = 46 nM para Compuesto A.

5.7 EJEMPLO 7: ANÁLISIS DE ELEVACIÓN DE Camp

5 Elevación De cAMP inducido por PGE_2

La prostaglandina E_2 (PGE_2) se une a receptores prostanoides en monocitos, células T y otros leucocitos y consecuentemente eleva los niveles de cAMP intracelulares, dando como resultado la inhibición de respuestas celulares.

10 La combinación de PGE_2 y un inhibidor de PDE4 eleva sinérgicamente niveles de cAMP en estos tipos de células y la elevación de cAMP en PBMC ocasionado por inhibidores de PDE4 en presencia de PGE_2 es proporcional a la actividad inhibidora del inhibidor de PDE4. cAMP intracelular se midió

15 en PBMC humano como sigue. PBMC se aisló como se describió antes y se sembró en placas de 96 pozos a 1×10^6 células por pozo en RPMI-1640. Las células se trataron previamente con los compuestos a 100, 10, 1, 0.1, 0.01 y 0 μ M en una concentración final de 2% DMSO por duplicado a 37°C en una

20 incubadora humidificado a 5% CO_2 durante una hora. Las células se estimularon luego con PGE_2 (10(μ M) (Sigma) durante 1 horas. Las células se lisaron con HCl, 0.1 N de concentración final para inhibir actividad de fosfodiesterasa y las placas se congelaron a -20°C. El cAMP producido se

25 midió usando cAMP (bajo pH) con equipo de Inmunoanálisis (R&D Systems). PBMC cAMP EC_{50} para racemato es 3.09 μ M. PBMC cAMP EC_{50} para el Compuesto A es 1.58 μ M.

La elevación de cAMP en neutrófilos humanos se midió de la siguiente manera. PBMC se removió de los

30 leucocitos de fuente Sera-Tec Biologicals) por centrifugación en Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia). Se resuspendieron

107

las pellas resultantes de eritrocitos/ células polimorfonucleares (PMN) en Solución Salina Balanceada Hank (Bio Whittaker) y se mezclaron con un volumen igual de 3% Dextran T-500 (Amersham Pharmacia) en 0.9% de solución salina. Los eritrocitos se dejaron sedimentar durante 20 minutos y PMN se removió y centrifugó a 120 rpm durante (minutos a 4°C. Los eritrocitos restantes se lisaron en solución salina fría al 0.2% durante 30 segundos y las células se restauraron para isotonicidad por la adición de un volumen igual de 1.6% de solución salina. PMN se centrifugaron a 12000 rpm durante (minutos a 4°C, luego se resuspendieron en RPMI-1640 y se analizaron para elevación de cAMP como se describió para PBMC anterior. Se encontró de PMN es de aproximadamente 74% CD18/CD11b⁺, 71% CD16⁺CD9⁺ neutrófilos por citometría de flujo en FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Producción de LTB₄ inducida por fMLF

N-formil-metionina-leucina-fenilalanina (fMLF) es un péptido derivado bacteriamente que activa neutrófilos para desgranular, migrar, adherir rápidamente a células endoteliales y libera leucotrieno LTB₄, un producto de metabolismo de ácido araquidónico y por sí mismo un quimioatrayente de neutrófilos. Se probaron los compuestos para la capacidad de bloquear producción de LTB₄ de neutrófilos inducida por fMLF como se describió previamente (Hatzelmann y Schudt, 2001, J. Pharm. Exp. Ther., 297:267-279) con las siguientes modificaciones. Se aislaron neutrófilos como se describió antes y se resuspendió en solución salina regulada con fosfato sin calcio o magnesio (Bio Whittaker) conteniendo 10 mM HEPES pH 7.2 y se sembró en

102

placas de cultivo de tejido de 96 pozos a una concentración de 1.7×10^6 células/pozo. Las células se trataron con 50 μM timerosal (Sigma)/1 mM CaCl_2 /1 mM MgCl_2 durante 15 minutos a 37°C 5% CO_2 , luego se trató con compuestos a 1000, 200, 40, 8, 1.6, 0.32, 0.064 y 0 nM en una concentración final de DMSO de 0.01% por duplicado durante 10 minutos. Los neutrófilos se estimularon con 1 μM fMLF durante 30 minutos, luego se lisaron por la adición de metanol (20% de concentración final) y se congelaron en un baño de hielo/isopropanol durante 10 minutos. Los lisatos se almacenaron a -70°C hasta que se midió el contenido de LTN4 por ELISA DE LTB4 competitiva (R&D Systems). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Producción de IL-8 inducida por Zymosan

15 Zymosan A, o la levadura *Saccharomyces cerevisiae* inactivada con calor, se une a la molécula de adhesión Mac-1 en la superficie de neutrófilos y acciona fagocitosis, la activación celular y producción de IL-8. Se midió la producción de IL-8 inducida por Zymosan como se describió

20 previamente (Au y otros, 1998, Brit. J. Pharm., 123:1260-1266) con las siguientes modificaciones. Los neutrófilos humanos se purificaron como se describió antes, se sembraron en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a 3×10^5 células/pozo en medio completo, se trataron compuestos a 10,

25 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064, and 0 μM por duplicado en una concentración final de DMSO de 0.1% durante 1 hora a 37°C 5% CO_2 . Los neutrófilos se estimularon con Zymosan A calentado, no opsonizado (Sigma) a 2.5×10^5 partículas/pozo durante 18 horas. Los sobrenadantes se cosecharon y probaron

30 para I-8 por ELISA (R&D Systems). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

109

Expresión de CD18/CD11b inducida por fMLF

Se midió la expresión de CD18/CD11B (Mac-1) en neutrófilos como se describió anteriormente (Derian y otros, 1995, J. Immunol., 154:308-317) con las siguientes modificaciones. Los neutrófilos fueron aislados como se describió anteriormente y, luego se resuspendieron en un medio completo a 1×10^6 células/ml, se pretrataron con compuestos en 10, 1, 0.1, 0.01 y 0 μ M por duplicado en una concentración final de DMSO de 0.1% durante 10 minutos a 37°C 5% CO₂. Las células luego fueron estimuladas con 30 nM fMLF durante 30 minutos y, a continuación, refrigeradas a 4°C. Las células fueron tratadas con IgG de conejo (Jackson Immuno Research Labs, West Grove, PA, USA) (10 células μ g/ 1×10^6) para bloquear los receptores Fc, teñidos con CD18-FITC y CD11b-PE (Becton Dickinson) y analizado por citometría de flujo en un FACSCalibur. La expresión de CD18/CD11b (fluorescencia media) en ausencia de estimulación se substrajo de todas las muestras para obtener curvas de inhibición y calcular valores IC₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Adhesión a HUVEC inducida por fMLF

Se usaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) como un sustrato para la adhesión de neutrófilos como se describió anteriormente (Derian y otros, 1995, J. Immunol, 154:308 - 317) con las siguientes modificaciones. Las células HUVEC se obtuvieron de Anthrogenesis (Cedar Knolls, NJ, USA), y los neutrófilos no fueron tratados con citocalasina B. Las células fueron tratadas con compuestos en 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 y 0 μ M en una concentración final de DMSO de 0.1% en duplicado durante

110

10 minutos, estimuladas con 500 nM fMLF durante 30 minutos y se lavaron dos veces con PBS antes de medir la fluorescencia en un lector de placas de FLX800 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, USA). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

///

Tabla 2. Resultados de Análisis

	Análisis de Neutrófilos Humanos (todos los valores en nM)	Compuesto racémico	Compuesto A
	EC ₅₀ de cAMP inducido por PGE ₂	12589	4570
5	IC ₅₀ de LTB ₄ inducido por fMLF	20.1	2.48
	IC ₅₀ de IL-8 inducido por Zymosan	ND	94
	IC ₅₀ de expresión de CD18 inducido por fMLF	ND	390
	IC ₅₀ de expresión de CD11b inducido por fMLF	ND	74
	IC ₅₀ de adhesión inducido por fMLF a HUVEC	ND	150

10

5.8. EJEMPLO 8: SOLUBILIDAD ACUOSA

Se midieron solubilidades de equilibrio en solución reguladora acuosa de pH 7.4. La solución reguladora de pH 7.4 fue preparada ajustando el pH de una solución de 0.07 M NaH₂PO₄ a 7.4 con NaOH 10 N. La fuerza iónica de la solución fue de 0.15. Por lo menos 1 mg de polvo se combinó con 1 ml de solución reguladora para crear > 1 mg/ml de una mezcla. Estas muestras fueron sacudidas por > 2 horas y se dejaron reposar durante la noche a temperatura ambiente. Las muestras fueron filtradas a través de un filtro de jeringa de Nylon de 0.45 µm que primero fue saturado con la muestra. El filtrado se muestrea dos veces, de forma consecutiva. El filtrado se analiza por HPLC contra normas preparadas en 50% metanol. El Compuesto A tiene solubilidad en el agua 3.5 veces mayor que la mezcla racémica. Se midió la solubilidad del Compuesto A = 0.012 mg/mL; mezcla racémica = 0.0034 mg/mL.

5.9 EJEMPLO 9: MODELO DE HURONES DE NEUTRÓFILOS DE PULMÓN INDUCIDOS POR LPS

112

El modelo de hurones consciente se ha usado para investigar efectos anti-inflamatorios, eméticos y de comportamiento de inhibidores de PDE4 cuando se administraron por la ruta oral (p.o). De estos experimentos, un índice terapéutico (TI) para cada inhibidor de PDE4 puede determinarse. El TI se ha calculado dividiendo la dosis de umbral para causar episodios eméticos y cambios de comportamiento por la dosis anti-inflamatoria (dosis que causa inhibición del 50% de neutrófilos inducidos por LPS).

10

Crianza de Animales

Hurones macho (*Mustela putorius* Euro, con peso de 1-2 kg). Los hurones se proporcionaron por Bury Green Farm o Misay Consultancy. Después del transporte, se dejaron aclimatar a los animales en las habitaciones durante un período no menor a siete días. La dieta comprendió alimento en forma de pellas C con dieta SDS dada a libertad con alimento de gatos Whiskers™ que se dio tres veces por semana. El agua fue agua potable de grado animal pasteurizada y se cambió diariamente.

20

Dosificación con inhibidor de PDE4

Los inhibidores de PDE4 se administraron oralmente (p.o.) a dosis inicialmente de 1-10 g/kg, pero subsiguientemente hasta 30 mg/kg con el fin de establecer si TI fue de 10 o superior y/o a dosis inferiores para establecer la dosis mínima para causar inhibición del 50% de neutrofilia. Los hurones ayunaron durante la noche pero se les permitió el libre acceso al agua. Los animales se dosificaron oralmente con vehículo o inhibidor de PDE4 usando una aguja de dosificación de 15 cm que se paso hacia debajo de la parte posterior de la garganta en el esófago. Después

25

30

de la dosificación, se regresaron los animales a las jaulas adaptadas con pertas Perspex para permitir la observación y se les dio libre acceso al agua. Después de la dosificación, se observaron constantemente los animales y se registró cualquier emesis o cambios en comportamiento. Se les dio acceso a los animales al alimento de 60 a 90 minutos después de dosificación p.o.

Exposición a LPS

Treinta minutos después de dosificación de p.o. con compuesto o control de vehículo, los hurones se colocaron en contenedores Perspex sellados y se expusieron a un aerosol de LPS (100 µg/ml) durante 10 minutos. Los aerosoles de LPS se generaron por un nebulizador (DeBilbiss, EUA) y se dirigió en la cámara de exposición de Perspex. Después de un tiempo de exposición de 10 minutos, se regresaron a los animales a las jaulas y se les permitió el libre acceso al agua y en una etapa posterior, al alimento. La observación continuó durante un período de por lo menos 2.5 horas después de dosificación p.o. y se registraron episodios eméticos y cambios de comportamiento.

Lavado broncoalveolar

Seis horas después de la exposición a LPS los animales fueron matados por una sobredosis de pentobarbitona de sodio administrado intraperitonealmente. La traquea se canuló con tubo de polipropileno y los pulmones se lavaron dos veces con 20 ml de solución salina regulada con fosfato (PBS) heparinizada (10 unidades/ml).

Remoción de muestreo/tejido de sangre

Una muestra de sangre terminal (10 ml) se removió por punción cardíaca trans-torácica. La sangre se centrifugó a 2,500 rpm durante 15 minutos y el plasma se removió y

114

almacenó a -20°C . El cerebro también se removió y congeló a -20°C para análisis de contenido del compuesto.

Conteos celulares

Las muestras de lavado broncoalveolar (BAL) se
5 centrifugaron a 1,500 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se removió y la pella celular resultante se resuspendió en 1 ml PBS. Se preparó un untado celular de fluido resuspendido y se tiñó con tinción de Leishmans para permitir el conteo de célula diferenciales. Un conteo de células total se realizó
10 usando la muestra resuspendida restante. A partir de esto, se determinó el número total de neutrófilos en BAL.

Parámetros medidos

1. % inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS
- 15 2. Episodios eméticos, se contaron el número de vómitos y arcadas.
3. Cambios de comportamiento, se observaron los siguientes efectos en comportamiento: salivación, jadeos, abrir la boca, postura aplanada, ataxia, espalda arqueada y
20 marcha hacia atrás. Cualquier cambio en comportamiento se semi-cuantificó aplicando una clasificación de severidad (leve, moderada o severa).
4. TI se calculó como la dosis más alta encontrada para no ocasionar episodios eméticos divididos por la dosis
25 inferior encontrada para inhibir neutrofilia pulmonar por 50% o más.

El efecto del Compuesto A en neutrofilia inducida por LPS en los pulmones de hurones conscientes se demostró en la Figura 30.

30 Emesis y cambios de comportamiento.

115

Después de la dosificación de p.o. de PdE4, los hurones se observaron por lo menos durante dos horas y se registraron los episodios eméticos (vómito y arqueadas) y se registraron cambios de comportamiento.

5 No se observaron episodios eméticos (arqueadas o vómito) en los hurones previamente tratados p.o. con el vehículo relevante (acetona/cremofores/agua destilada). En una pequeña proporción de los animales tratados con control (7/22), se observaron cambios en comportamiento leves (labios
10 secos y caminar hacia atrás).

 Compuesto A (0.1-3 mg/kg, p.o.), no causó episodios eméticos (arqueadas y vómito). Se observaron algunos cambios en comportamiento (postura planada, labios secos y caminar hacia atrás) y se clasificó como leve. A 10 mg/kg en 2/6
15 hurones, se observaron algunas arqueadas pero no emesis franca junto con salivación y cambios en comportamiento (clasificado como leve o moderado). A la dosis más alta probada (30 mg/kg) se observó emesis moderada a marcada en 3/4 animales junto con cambios de comportamiento
20 pronunciados. Estos datos se resumen en la Tabla 3.

116

Tabla 3. Hurones Conscientes: Episodios eméticos y cambios en comportamiento después de administración oral del Compuesto A

5	Trata- miento /dosis (mg/kg)	Vómito	Arquea- da	Saliva- ción	Jadeo	Abrir boca	Postu- ra aplana- da	Ataxia	Labios secos	Camina hacia atrás
	Vehículo (acetona/ cremofoor/ dist. H ₂ O)	Ninguno	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Leve (6/2)	Leve (7/22)
	Compuesto A (0.1 mg/kg)	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Leve (2/5)	Ning.	Leve (4/5)	Leve (1/4)
	Compuesto A (0.3 mg/kg)	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Leve (2/6)	Ning.	Leve (3/6)	Leve (1/4)
10	Compuesto A (1.0 mg/kg)	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Leve (2/64)	Ning.	Leve (6/6)	Leve (1/4)
	Compuesto A (3.0 mg/kg)	Ning.	Ning.	Ning.	Ning.	Leve (1/8)	Marca- do (7/8)	Ning.	Leve (2/8)	Modera- do (5/8)
	Compuesto A (10 mg/kg)	Ning.	Leve (2/6)	Leve (1/6)	Ning.	Leve (1/6)	Marca- do (6/6)	Ning.	Modera- do (5/6)	Marca- do (6/6)
	Compuesto A (30 mg/kg)	Modera- do (3/4)	Marcado (3/4)	Modera- do (3/4)	Leve (1/4)	Marca- do (4/4)	Marca- do (4/4)	Leve (3/4)	Modera- do (4/4)	Leve (1/4)

15

Se observaron los animales durante hasta tres horas después de dosificación. Los Números en paréntesis se refieren al número de animales que respondieron. Los números de animales en cada rango de grupo de 4 a 22.

20

Calculo de índice Terapéutico

A partir de estos experimentos, un índice terapéutico (TI) se determinó para cada compuesto dividiendo la dosis de umbral para inducir episodios eméticos por valor de ED₅₀ para inhibir la neutrofilia pulmonar. El cálculo de TI se resumió en la Tabla 4. El compuesto A tuvo una TI de 12, ocasionando episodios no eméticos a una dosis anti-inflamatoria de 1 mg/kg.

25

Tabla 4. Resumen de las dosis efectiva (ED₅₀) para inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS e

30

117

inducción de emesis e índice terapéutico derivado de estos valores.

5	Compuesto	Inhibición de neutrofilia inducida por LPS (ED ₅₀ mg/kg)	Dosis emética de umbral (mg/kg)	Indice terapéutico
	Compuesto A	0.8	10	12

5.10 EJEMPLO 10: Actividad Biológica del Compuesto A en Pacientes con Psoriasis de Tipo de Placa Severa

10 El Compuesto A es un agente oral novedoso ue desregula la producción de citoquina por-inflamatoria en modelos celulares humanos. El Compuesto A se ha mostrado que disminuye TNF- α , IL-12 y producción de IFN- γ así como producción elevada de IL-10. La psoriasis se asoció
15 fuertemente con la desregulación de citoquinas y quimiocinas permitiendo terapias potenciales con compuestos inmunomoduladores. Este estudio piloto de Fase 2, de etiqueta abierta, de un solo brazo, se diseñó para evaluar la actividad biológica del Compuesto A en pacientes con
20 psoriasis de tipo de placa severa. Las evaluaciones adicionales para resultados clínicos se realizó para evaluar la eficacia potencial del Compuesto A para tratar psoriasis de tipo de placa severo.

El Compuesto A se administró oralmente diariamente
25 20 mg durante 29 días con un período de seguimiento de observación de 28 días adicionales para seguridad de pacientes. Los especímenes de biopsia de perforación de piel (6 mm) de las placas blanco se obtuvieron en la línea de base, día 15 y día 29. Una biopsia de piel que no causa
30 lesiones también se tomó en la línea de base. El punto final de farmacodinámica primaria fue el cambio porcentual de la

118

línea de base en grosor epidérmico en el Día 29. Las mediciones de grosor de piel epidérmica y análisis inmunohistoquímico se realizó por un revisor ciego para evaluar CD11c, CD83, K16, ICAM-I, HLA-DR, y filagrina. Los
5 especímenes de biopsia se analizaron por RT-PCR para: TNF- α , p40-IL12/IL23, IL-10, IFN- γ , IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K16, CD 83, y mediciones hARP. PASI, PGA, y BSA se realizaron para explorar la eficacia clínica durante la fase de tratamiento de 29 días del estudio. El evento adverso
10 reportando evaluaciones de laboratorio clínico, exámenes físicos, ECG y seguridad evaluada por mediciones de signos vitales. Un total de 19 pacientes se enrolaron: 15 pacientes tuvieron grupos completos de biopsias evaluables y 17 pacientes tuvieron evaluaciones de eficacia completa.

15 La evaluación del cambio en grosor epidérmico fue el punto final primario en este estudio. Diecinueve pacientes se enrolaron en el estudio, de los cuales 15 tuvieron grupos completos de biopsias evaluables en la línea de base y día 29. Diecisiete de los 19 sujetos tuvo parámetros de eficacia
20 clínica medidos en las Líneas de base en el Día 29. Ocho (53.3%) de los 15 pacientes con biopsias evaluables en la línea de base en el Día 29 demostró una reducción del 20% en grosor de piel epidérmico. La reducción media del grosor epidérmico entre los 15 sujetos con biopsias evaluables en la
25 línea de base y Día 29 fue de 20.5% ($p=0.015$). La Figura 31 exhibe el cambio en grosor epidérmico de la línea de base en el Día 29 entre los sujetos con biopsias evaluables.

Los marcadores inflamatorios clave incluyendo células T epidérmicas y dérmicas, células CD83+ y CD11 se
30 evaluaron en especímenes de biopsia. Los resultados para 8 pacientes quienes respondieron mostraron una disminución de

119

células T epidérmicas y dérmicas por 42.56% y 28.79% respectivamente en quienes respondieron ($\geq 20\%$ reducción de grosor epidérmico). Las reducciones medias de la línea de base en células CD83+ epidérmicas y dérmicas fue de 32.5% y 25.86% respectivamente en personas que respondieron. Las células CD11c se redujeron por 40.16% en la epidermis y 18.50% en la dermis en personas que respondieron. La Tabla 5 lista reducciones en los marcadores inflamatorios de biopsia de piel clave en las personas que responden y quienes no responden. Además, un paciente con K16 anormal en la línea de base tuvo K16 normal en el Día 29. Tres pacientes con ICAM-1 anormal en la línea de base tuvieron ICAM-1 normal en el Día 29. Dos pacientes con HLA-DR anormal tuvo HLA-DR normal en el día 29 en tres pacientes con filagrina anormal en la línea de base tuvo filagrina normal en el Día 29.

Tabla 5. Reducción de Porcentaje de Marcadores inflamatorios Clave en el Día 29

Célula		Epidermis	Dermis
Células T	Responde	-42.56%	-28.79%
	No responde	+8.74	-17.34%
CD83+	Responde	-32.50%	-25.86%
	No Responde	-16.31%	+0.46%
CD11c	Responde	-40.16%	-18.50%
	No Responde	-2.54%	-21.19%

25

Los especímenes de biopsia se evaluaron para expresión de genes de mRNA de marcadores inflamatorios clave por RT-PCR incluyendo: $\text{TNF}\alpha$, p40-IL12/IL23, IL-10, $\text{IFN}\gamma$, IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K1 6 y CD83. La expresión de mRNA de iNOS se redujo 66.5% ($p=0.025$) en piel lesionada después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A. Las

120

reducciones e incrementos en expresión de mRNA de otros marcadores inflamatorios mostraron tendencias generales de mejora. La Figura 32 exhibe gráficamente el cambio en expresión de iNOS durante el estudio.

5 Un total de 17 de los 19 sujetos enrolados terminaron la fase de tratamiento de 29 días y tuvo evaluaciones de eficacia clínica completa. Catorce (73.7%) de 19 sujetos enrolados demostraron mejorar en su PASI con 3 (15.8%) de estos pacientes mostrando una reducción de >50% de la línea de base en su Area de Psoriasis total y clasificación de índice de Severidad (pASI) en el Día 29. La Figura 33 exhibe el cambio en porcentaje en clasificaciones PASI entre pacientes evaluables de la línea de base en el día 29. Adicionalmente, 9 (52.9%) de 17 pacientes evaluables demostró la mejora en Evaluación Global de Médicos (sPGA) y 10 (58.8%) de 17 pacientes evaluables mostró una reducción desde la línea de base en su área de superficie corporal con psoriasis (BSA) después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A. La seguridad se evaluó durante el tratamiento y fases de seguimiento a través de monitoreo de eventos adversos, ECG, pruebas de laboratorio, exámenes físicos y signos vitales. No se reportaron muertes ni se discontinuó prematuramente a algún paciente debido a algún evento adverso. La mayoría de los eventos adversos relacionados con tratamiento más común incluyeron dolor de cabeza (16.3%) y 25 nausea (15.8%).

 En este estudio clínico, El compuesto A 20 mg p.o. QD durante 29 días fue seguro en sujetos con psoriasis de tipo de placa severa. El punto final primario se alcanzó con 30 8 (53.3%) de 15 sujetos logrando una reducción del 20% en grosor epidérmico en el Día 29. Las reducciones de marcadores

21

inflamatorios clave en biopsias de piel se observaron incluyendo células T dérmicas y epidérmicas, células CD83+ y CD11c. Los análisis de RT-PCR revelaron una reducción estadísticamente importante de 66.5% en iNOS mRNA en biopsias de piel en el Día 29. Una señal de eficacia clínica positiva se observó después de 29 días de tratamiento con el Compuesto A. 73.7% de pacientes enrolados demostró mejora en sus síntomas de psoriasis con 15.8% de estos pacientes mostrando reducción de >50% desde la línea de base en su clasificación de PASI en el Día 29. 47.4% de pacientes enrolados mostraron una mejora en su sPGA y 52.6% de pacientes enrolados mostraron una reducción de la línea de base en su área superficial del cuerpo de psoriasis (BSA) en el Día 29.

5.11 EJEMPLO 11: Un Estudio de Fase 2 Demostró la Eficacia y Seguridad del Compuesto A en Sujetos con Psoriasis de Moderada a Severa

Este estudio de comparación de dosis de Fase 2, aleatorizado, doble ciego, con placebo controlado, con grupos paralelos evaluó la eficacia y seguridad del Compuesto A en sujetos con psoriasis de tipo de placa de moderada a severa que fueron candidatos para terapia sistémica.

Este estudio incluyó una fase de tratamiento de 12 semanas seguido por una fase de seguimiento de observación de 4 semanas. Un total de 260 sujetos se aleatorizaron para recibir el Compuesto A 20 mg BID, Compuesto A 20 mg QD, o placebo durante 12 semanas. El punto final primario para este estudio fue la proporción de sujetos tratados con el Compuesto A quienes lograron una reducción de 75% en Area de Psoriasis y clasificación de índice de Severidad ("PASI-75") en la semana 12/último tratamiento con referencia a la visita de la línea de base. El último tratamiento se definió como la

122

última evaluación PASI completada durante la fase de tratamiento de 12 semanas.

En la semana 12/último tratamiento, una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con 20 mg BID (24%) logró un ISPA=75 en comparación con el grupo de placebo (10%; y $P = 0.023$). De los sujetos recibieron 20 mg BID o placebo, 57% frente al 23% logrado por ISPA-50 en la semana 12/último tratamiento, respectivamente; mientras que el 14%, frente al 6% logrado por ISPA-90, respectivamente. En la semana 12/último tratamiento, los sujetos lograron una disminución media de 52% contra 17% en ISPA desde la línea de base en los grupos de placebo de 20 mg BID, respectivamente. Los sujetos que recibieron el Compuesto A siguieron mejorando con el tiempo, mostrando la mayor reducción porcentual promedio en la puntuación de la ISPA en la semana 12. En general, los perfiles de los eventos adversos fueron similares en todos los tres grupos de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos informados fueron leves. En este estudio no se informó de ningún estudio relacionado con los eventos adversos graves relacionados con fármacos. Ningún sujeto en el grupo de 20 mg BID experimentó surgimiento de psoriasis durante el período de seguimiento de observación.

5.12 EJEMPLO 12. ESTUDIOS DE TAMIZADO DE FORMA SÓLIDA

5.12.1 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Estudios de solubilidad. Una muestra de pesado del Compuesto A (alrededor de 100 mg) fue tratada con alrededor de 2 mL de disolvente del prueba. Los disolventes utilizados fueron reactivos o de grado de HPLC. La mezcla resultante fue agitada durante al menos 24 horas a aproximadamente 25°C.

123

Cuando todos los sólidos fueron disueltos por inspección visual, se calcularon las solubilidades estimadas. La solubilidad se calculó a partir de estos experimentos basados en el volumen total de solvente utilizado para dar una solución. La solubilidad real puede ser mayor que la calculada debido al uso de gran cantidad de disolvente o a un ritmo lento de disolución. Si no ocurrió disolución durante el experimento, la solubilidad se midió gravimétricamente. Un volumen conocido de filtrado se evaporó a sequedad y se midió el peso de los residuos.

Estudios de evaporación de solución. La solución de evaporación se realizó para disolventes en los cuales la solubilidad del Compuesto A fue de más de 50 mg/mL, tales como acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano. Se obtuvieron muestras sólidas evaporando lentamente los solventes en alrededor de 25°C o alrededor de 50°C en un frasco abierto bajo nitrógeno.

Estudios de Equilibrio. Se realizaron experimentos de equilibrio mediante la adición de un exceso de Compuesto A a alrededor de 2 mL de un disolvente de prueba. La mezcla resultante fue agitada durante al menos 24 horas a aproximadamente 25°C o alrededor de 50°C. Al llegar al equilibrio, la solución saturada fue eliminada y se permitió que se evaporara lentamente en un frasco abierto bajo nitrógeno en alrededor de 25°C o alrededor de 50°C, respectivamente. La mezcla resultante de la estabilización fue filtrada y curada al aire.

Estudios de producción de cristales por enfriamiento. Se realizaron estudios de cristalización por enfriamiento. El sólido fue disuelto en un disolvente a una temperatura elevada, alrededor de 65°C y permitió enfriar a

124

alrededor de 25°C. Las muestras que no se cristalizaron en alrededor de 25°C se colocaron en el refrigerador (cerca de 0-5°C). Sólidos fueron aislados por decantación y permitió el secado al aire.

5 Estudios de Precipitación de Disolvente / Anti-Solvente. Se llevaron Precipitaciones a cabo por combinaciones de disolvente/anti-solventes. El sólido fue disuelto en un disolvente en el que el Compuesto A tuvo solubilidad relativamente alta y, a continuación, un solvente
10 seleccionado en el que el Compuesto A tuvo una solubilidad relativamente baja (es decir, un anti-solvente) se añadió a la solución. Un precipitado se formó inmediatamente en algunos sistemas de disolvente/anti-solvente. Si la precipitación no ocurrió inmediatamente, a la mezcla
15 resultante se le dejó enfriar en el refrigerador (cerca de 0-5°C) hasta que se formó un precipitado. El precipitado luego fue aislado por decantación y se le permitió a secar al aire.

Estudios de interconversión. Se realizaron experimentos de interconversión haciendo lechadas de una
20 forma sólida en un disolvente saturado. Las lechadas se agitaron durante al menos 2 días a 25°C. La solución saturada fue eliminada por filtración y el sólido fue curado al aire.

Estudios de compresión. Se realizaron pruebas de compresión presionando la muestra bajo la fuerza de 140.6
25 kg/cm² durante menos de un minuto con prensa Carver Mini C. La muestra, a continuación fue analizada por XRPD.

Estudios de higroscopicidad. La higroscopicidad de diversas formas sólidas fue estudiada mediante un instrumento de DVS de sistemas de medición de la superficie. Por lo
30 general un tamaño de muestra de entre aproximadamente 10-50 mg se cargaron en la charola de muestreo de instrumentos de

125

DVS y la muestra fue analizada en un analizador de absorción DVS automatizado a 25°C. La humedad relativa se incrementó en incrementos de aproximadamente el 10% a alrededor de 0% a cerca del 95% RH. La humedad relativa, a continuación, se redujo de manera similar para realizar un ciclo completo adsorción/desorbción. La masa fue registrada en intervalos periódicos durante todo el experimento.

5.12.2. METODOLOGÍA DE CARACTERIZACIÓN

Las muestras generadas como se describe en el tamiz de forma sólida normalmente fueron analizadas por difracción de polvo de rayos X (XRPD). XRPD se llevó a cabo en un Difractómetro de polvo de rayos X Thermo ARL X'TRA™ utilizando radiación Cu K α a 1.54 Å. El instrumento fue equipado con un foco fino tubo de rayos X. El voltaje y el amperaje de generador de rayos X se fijaron en 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las placas de divergencia se fijaron en 4 mm y 2 mm y las placas de medición se fijaron en 0.5 mm y 0.2 mm. La radiación difractada fue detectada por un detector de estado sólido Si(Li) enfriado Peltier. Normalmente, se usó un barrido continuo de teta-dos teta a 2.40°/ min (0.5 seg / paso de 0.02°) de 2 θ de 1.5° a 40° 2 θ . Un estándar de alúmina sinterizada fue utilizado para comprobar la posición pico. En general, se espera que las posiciones de picos XRPD varíen individualmente sobre una base de medición por medición por acerca de $\pm 0.2^\circ$ 2 θ . En general, tal como se entiende en la materia, dos patrones XRPD coinciden entre sí si los picos característicos del primer patrón se encuentran en aproximadamente las mismas posiciones como los picos característicos del segundo patrón. Tal como se entiende en la materia, al determinar si coinciden con dos patrones XRPD

o si coinciden con los picos individuales en los dos patrones de XRPD se puede exigir la consideración de las variables individuales y parámetros tales como, pero no limitado a, orientación preferida, impurezas de fases, grado de cristalinidad, tamaño de partícula, variación en el programa de instalación de instrumento de Difractómetro, variación en los parámetros de colección de datos XRPD y variación en el procesamiento de datos XRPD, entre otros. La determinación de si coinciden con dos patrones puede realizarse ocularmente o por análisis informático. Ejemplos de patrones XRPD, recopilados y analizados usando estos métodos y parámetros se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, como FIG. 1, FIG. 5, FIG. 9, FIG. 13, 17 de FIG., FIG. 21 y FIG. 25.

Los Análisis de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) se realizaron en un TA Instruments Q1000™. Alrededor de 5 mg de muestra fueron colocados en una charola de DSC medida y el peso de la muestra se registró con precisión. Normalmente, se calentó la muestra bajo nitrógeno a un régimen de aproximadamente 10°C/min de aproximadamente 25°C hasta una temperatura final de aproximadamente 200°C. Normalmente, se reportaron eventos térmicos como temperaturas de inicio extrapoladas. Los ejemplos de termogramas de DSC recopilados y analizados usando estos métodos y parámetros se proveen en la presente, v.gr., FIG. 2, FIG. 6, FIG. 10, FIG. 14, FIG. 18, FIG. 22 y FIG. 26.

Se realizaron Análisis Gravimétricos Térmicos (TGA) en TA Instruments Q500™. Se usó el oxalato de calcio para calibración. Alrededor de 10 mg de la muestra se colocó como una charola, se pesaron con precisión y se cargaron en el horno de TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a un régimen de aproximadamente 10°C/min de aproximadamente 25°C

121

hasta una temperatura final de aproximadamente 200°C. Los ejemplos de termogramas de TGA recopilados y analizados usando estos métodos y parámetros se proveen en la presente, v.gr., como FIG. 3, FIG. 7, FIG. 11, FIG. 15, FIG. 19, FIG. 23 y FIG. 27.

Los solventes de solvatación se identificaron y cuantificaron por experimentos de TG-IR usando TA Instruments Q500™ TGA intercalado con un espectrofotómetro IR de transformación Fourier AEM Thermo Nicolet. Normalmente el peso un tamaño de muestra de aproximadamente 20-50 mg en una charola de aluminio y se calentó a aproximadamente 200°C. Durante la operación de TGA, el vapor se transfirió a la célula a través de una línea de transferencia de calor. La temperatura de la línea de transferencia y la célula fue de aproximadamente 225°C. Se recopilaron espectros de IR cada tiempo de repetición de 10 segundos. Los volátiles se identificaron de una búsqueda del banco espectral de fase de vapor de Aldrich y los resultados de igualación de banco se presentaron para mostrar el vapor identificado.

La morfología y análisis de tamaño de partícula de las muestras se llevaron a cabo usando un microscopio Olympus. El instrumento se calibró con normas de USP. Los valores de D₉₀ representan el 90 por ciento de la distribución de tamaño de partículas como se mide por longitud; es decir, 90% de las partículas tienen una longitud de este valor o menos.

5.12.3. RESULTADOS DE ESTUDIO DE TAMIZADO EN FORMA SÓLIDA

Las formas sólidas comprendiendo el Compuesto A que se prepararon durante los estudios de tamizado en forma sólida incluyeron las Formas A, B, C, D, E, F, G y una forma

128

amorf. Los patones de XRPD representativos, se proveen las gráficas de DSG, gráficas de TGA y gráficas de DVS para cada una de las Formas A, B, C, D, E, F, y G como Fig. 1- Fig. 28.

Estudios de Solubilidad. Se determinó la solubilidad aproximada de la Forma B del Compuesto A en varios solventes a aproximadamente 25°C. Se muestran los resultados en la Tabla 6. La Forma B se encontró que es la más soluble en acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, metil etil cetona y tetrahidrofurano (mayor a aproximadamente 50 mg/ml) seguido por acetato de etilo (aproximadamente 30.15 mg/ml). La Forma B también se encontró que tiene solubilidad baja en varios solventes incluyendo n-butanol, heptano, 2-propanol, tolueno y agua /menor a aproximadamente 1 mg/ml).

Estudios de Evaporación de Solución. Los resultados de los estudios de evaporación de solución se llevaron a cabo a aproximadamente 25°C y alrededor de 50°C se resumen en la Tabla 7.

Estudio de Equilibrio. Los resultados de los estudio de equilibrio llevados a cabo a aproximadamente 25°C y alrededor de 50°C se resumen en la Tabla 8.

Estudios de cristalización por enfriamiento. Los resultados de estudios de cristalización de enfriamiento se resumen en la Tabla 9. Los estudios de cristalización de enfriamiento dieron material cristalino de numerosos disolventes, incluida la acetona, acetonitrilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo, metanol, cloruro de metileno, metil etil cetona (MEK) y tetrahidrofurano (THF). Los materiales cristalinos obtenidos por lo general se caracterizaron por XRPD, DSC y TGA.

estudios de Precipitación de Solvente / Anti-Solvente. Los resultados de estudios de la precipitación de

129

disolvente o anti-disolvente se resumen en la Tabla 10. Cuando se agregan heptano, agua y tolueno a la Forma B en la solución THF en alrededor de 40°C, inmediatamente se forman precipitados. Cuando se agregan heptano, metil t-butil éter (MTBE), tolueno y agua a la Forma B en la solución de acetonitrilo por separado en alrededor de 25°C, se forma una solución clara o en una mezcla. El Material cristalino de MTBE/acetonitrilo, agua/acetonitrilo y tolueno/acetonitrilo fue obtenido después de la agitación durante la noche. Sin embargo, no se produjo cristalización para la mezcla de heptano/acetonitrilo. Cuando el agua se agregó a la Forma B en la solución de metanol en alrededor de 50°C, inmediatamente se formaron precipitados y cuando se agregan heptano y tolueno a la Forma B en la solución de metanol por separado en alrededor de 50°C, se formó una solución clara o una mezcla. Se obtuvo material cristalino de tolueno/metanol y heptano/metanol después de la agitación durante la noche. Cuando se agregó tolueno a la Forma B en la solución de cloruro de metileno en alrededor de 25°C, se formaron inmediatamente precipitados y cuando MTBE se agregó a la Forma B en la solución de cloruro de metileno en alrededor de 25°C, se obtuvo una solución clara. Se obtuvo material cristalino de cloruro de MTBE/metileno después de agitar durante la noche. Sin embargo, no se produjo cristalización cuando se agregó heptano a la Forma B en la solución de cloruro de metileno. Cuando se agregó heptano a la Forma B en la solución MEK en alrededor de 50°C, inmediatamente se forman precipitados y cuando se agregaron MTBE y tolueno a la Forma B en la solución MEK por separado en aproximadamente 50°C, se obtuvo una solución clara. Se obtuvo material cristalino de MTBE/MEK y tolueno/MEK después de la agitación

durante la noche. Cuando se agregó heptano a la Forma B en la solución de acetato de n-butilo en alrededor de 50°C, se formaron inmediatamente precipitados y cuando se añadieron MTBE y tolueno a la Forma B en la solución MEK por separado en aproximadamente 50°C, se obtuvieron soluciones claras. Se obtuvo material cristalino de MTBE, acetato de n-butilo y tolueno/ acetato de n-butilo después de la agitación durante la noche. Cuando se añadieron agua y tolueno a la Forma B en la solución de acetona por separado en alrededor de 40°C, se formó precipitado inmediatamente y cuando se añadieron etanol y 2-propanol a la Forma B en la solución de acetona por separado en unos 40°C, se obtuvo una solución clara. Se obtuvo material cristalino de etanol/acetona y 2-propanol/acetona después de la agitación durante la noche. Se identificaron materiales cristalinos obtenidos por XRPD, DSC, TGA.

Estudios de Estabilidad. Los resultados de estudios de estabilidad se resumen en la Tabla 11. Las estabilidades de las Formas A, B, C, y D se estudiaron exponiendo las muestras sólidas a las condiciones de tensión de 40°C/75% RH durante cuatro semanas. Además, las estabilidades de las Formas A, B, C y D en diferentes solventes se estudiaron por equilibrio en diferentes solventes a 40°C durante cuatro semanas. Las lechadas se filtraron y se secaron en el aire. Se obtuvieron muestras sólidas de los experimentos de estabilidad analizados por XRPD y DSC.

Estudios de Interconversión. Los resultados de los estudio de interconversión se resumieron en la Tabla 12.

Estudios de Compresión. Las pruebas de compresión se realizaron en las Formas A, B, C, D, E, F y G del

131

Compuesto A. Cada forma estudiada se encontró para ser físicamente estable de manera sustancial como se observa por el análisis de XRPD.

Estudios de Higroscopicidad. Se realizó
 5 higroscopicidad (absorción/desorbción de humedad) en las Formas A, B, C, D, E, F y G. Cada una de las muestras sólidas se analizaron por XRPD después de someterse al ciclo de adsorción/desorbción completo en el sistema de DVS. Los resultados de XRPD indicaron que ninguna de las formas
 10 analizaras se sometieron a transformación en estado sólido como resultado del análisis de DVS.

Tabla 6. Estudio de Solubilidad en la Forma B

15	Sistema de Solventes	Solubilidad aproximada (mg/ml)
	Acetona	>50
	Acetonitrilo	>50
	n-Butanol	>0.72
	Acetato de n-butilo	9.75
	Etanol absoluto	1.38
	Acetato de etilo	30.15
	Heptano	0.41
20	Cloruro de metileno	>50
	Metil etil cetona	>50
	Metanol	4.05
	Eter metil t-butílico	1.17
	2-Propanol	0.81
	Tetrahidrofurano	>50
	Tolueno	0.90
	Agua	0.69
	Etanol:Agua (1:1)	2.86

Tabla 7. Estudios de Evaporación de Solución

	Forma de partida	Sistema de Solventes	Temp. de Evaporación (°C)	Análisis de XRPD	Eventos térmicos de DSC
5	B	Acetona	25	Forma B	
	B	Acetonitrilo	25	Forma B + Forma E	77.28°C; 151.84°C
	B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
	B	Acetato de etilo	25	Forma B	
	B	Cloruro de metileno	25	Forma D	93.11°C
10	B	Metil etil cetona	25	Forma B	
	B	Tetrahidrofurano	25	Forma B	
	B	Etanol:Agua (1:1)	25	Forma B	
	A	Acetonitrilo	25	Forma E	95.42°C (TGA peso, pérdida=3.56%)
15	A	Cloruro de metileno	25	Forma D	97.23°C
	A	Acetona	50	Forma B	
	A	Acetonitrilo	50	Forma B	
	A	Acetato de n-butilo	50	Forma B	
	A	Acetato de etilo	50	Forma B	
	A	Metil etil cetona	50	Forma B	
	A	Tetrahidrofurano	50	Forma B	
20	A	Etanol:Agua (1:1)	50	Forma B	

25

Tabla 8. Estudios de Equilibrio

	Forma de partida	Sistema de Solventes	Temp. de Evaporación (°C)	Análisis de XRPD	Eventos térmicos de DSC
30	B	n-Butanol	25	Forma B	
	B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
	B	Etanol	25	Forma B	
	B	Acetato de etilo	25	Forma B	
	B	Heptano	25	Forma B	
	B	Metanol	25	Forma B	
	B	Eter Metil t-butilico	25	Forma B	
	B	2-propanol	25	Forma B	

133

5

10

15

20

Tabla 9. Estudios de Cristalización de Enfriamiento

25

30

Forma de Partida	Sistema de Solventes	Análisis por XRPD	Eventos térmicos de DSC
B	Acetona	Forma E	
B	Acetonitrilo	Forma E	95.42°C
B	Acetato de n-butilo	Forma B	
B	Acetato de etilo	Forma B	
B	Cloruro de metileno	Forma D	100.90°C
B	Metanol	Forma B	
B	Metil etil cetona	Forma B	
B	THF	Forma H	

134

Tabla 10. Estudios de Precipitación de Solventes/Anti-Solventes

5	Forma de Partida	Solventes*	Anti-Solventes*	Relación (Solvente: antisolvente) & Temp.	Análisis por XRPD	Eventos Térmicos de DSC
	B	Acetona	Etanol	1:8 a 40°C	Forma B	
	B	Acetona	2-propanol	1:10 a 40°C	Forma B	
	B	Acetona	Agua	1:4 a 40°C	Forma B	
	B	Acetona	Tolueno	1:10 a 40°C	Forma C	167.57°C (amplio)
	B	Acetonitrilo	Heptano	1:8 a 25°C	Forma B	
	B	Acetonitrilo	TBE	1:8 a 25°C	Forma B	
	B	Acetonitrilo	Agua	1:6 a 25°C	Forma B	
10	B	Acetonitrilo	Tolueno	1:8 a 50°C	Forma C	167.97°C
	B	Metil etil cetona	Heptano	1:3 a 50°C	Forma B	
	B	MEK	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B	
	B	MEK	Tolueno	1:3 a 50°C	Forma C	168.22°C
	B	Acetato de n-butilo	Heptano	1:4 a 50°C	Forma B	
	B	Acetato de n-butilo	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B	
	B	Acetato de n-butilo	Tolueno	1:4 a 50°C	Forma B	

15

	Forma de Partida	Solventes*	Anti-Solventes*	Relación (Solvente: antisolvente) & Temp.	Análisis por XRPD	Eventos Térmicos de DSC
	B	DCM	Heptano	1:8 a 25°C	Forma E+B	89.65°C; 149.81°C
	B	DCM	Agua	1:15 a 25°C	Forma B	
20	B	DCM	Tolueno	1:15 a 25°C	Forma B	167.99°C (multiplete)
	B	Metanol	Heptano	1:3 a 40°C	Forma B	
	B	Metanol	Agua	1:3 a 40°C	Forma B	
	B	Metanol	Tolueno	1:3 a 40°C	Forma C	168.37°C (multiplete)
	B	Tetrahydrofurano	Heptano	1:6 a 40°C	Forma B	
	B	Tetrahydrofurano	Agua	1:6 a 40°C	Forma B	
25	B	Tetrahydrofurano	Tolueno	1:6 a 40°C	Forma C	168.64°C 8multiplete)

25

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

Tabla 11. Estudios de Estabilidad

30	Forma de Partida	Condiciones de Prueba ("EQ" = equilibrio; "RH" = humedad relativa)	Apariencia	Análisis por XRPD
	Forma A	40°C/75% FR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma A
	Forma B	40°C/75% FR; 4	Sólido blanco	Forma B

135

5

Continuación Tabla 11.

10

Forma de Partida	Condiciones de Prueba ("EQ" = equilibrio; "RH" = humedad relativa)	Apariencia	Análisis por XRPD
Forma A	EQ en tolueno a 40°C dur. 4 sem.		Forma C
Forma B	EQ en etanol a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma B	EQ en heptano a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma B	EQ en agua a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma B	EQ en tolueno a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma C	EQ en etanol a 40°C dur. 4 sem.		Forma C
Forma C	EQ en heptano a 40°C dur. 4 sem.		Forma C
Forma C	EQ en agua a 40°C dur. 4 sem.		Forma C
Forma C	EQ en tolueno a 40°C dur. 4 sem.		Forma C
Forma D	EQ en etanol a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma D	EQ en heptano a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma D	EQ en agua a 40°C dur. 4 sem.		Forma B
Forma D	EQ en tolueno a 40°C dur. 4 sem.		Forma C

15

20

25

136

Tabla 12. Estudios de Interconversión

	Forma de Partida	Condiciones de Prueba ("EQ"=equilibrio)	Análisis por XRPD
5	Mezcla de Formas A, B, C, D, E, F, y G	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B + C + F
	Forma A	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
	Forma D	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma C
	Forma D	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
	Forma E	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
10	Forma F	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma F
	Forma G	EQ en acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B

5.13 EJEMPLO 13: CÁPSULA DE DOSIS DE 200 MG

La Tabla 13 ilustra una formulación de lotes y
15 formulación de una sola dosis para una sola dosis unitaria
que contiene 200 mg de una forma sólida comprendiendo el
Compuesto A, es decir, aproximadamente 40 por ciento en peso,
en una cápsula con tamaño #0.

20 Tabla 13. Formulación para cápsula de 200 mg

	Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/tableta)	Cantidad (kg/lote)
	Compuesto A	40.0%	200 mg	16.80 kg
	Almidón de Maíz Pregelatinizado, NF5	9.5%	297.5 mg	24.99 kg
25	Estearato de magnesio	0.5%	2.5 mg	0.21 kg
	Total	100.0%	500 mg	42.00 kg

30 con un inserto amortiguador y se mezcla durante 15 minutos.
El estearato de magnesio se pasa a través de un tamiz de 210

132

µm y se agrega a la <mezclador ad Difusión. La mezcla luego se encapsula en una cápsula con un tamaño de .#0, 500 mg por cápsula (tamaño de lote de 8400 cápsulas) usando una máquina de relleno de cápsulas de tipo Dosator.

5

5.14 EJEMPLO 14: FORMA DE DOSIS ORAL DE 100 MG

La Tabla 14 ilustra una formulación de lote y una sola formulación de dosis unitaria conteniendo 100 mg de una forma sólida que comprende el Compuesto A.

10

cf
19

Tabla 14. Formulación para tableta de 100 mg

	Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/tableta)	Cantidad (kg/lote)
	Compuesto A	40%	100.00	20.00
5	Celulosa Microcristalina, NF	53.5%	133.5;75	26.75
	Agente tensioactivo Pluronic F-68	4.0%	10.00	2.00
	Croscarmelosa de Sodio Tipo A, NF	2.0%	5.00	1.00
	Estearato de	0.5%	1.25	0.25
10	Magnesio, NF			
	Total	100.0%	250.00 mg	50.00 kg

La celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y componentes del Compuesto A se pasan a través de un tamiz de malla #30 (aproximadamente 430µ a alrededor de 655µ). El

15 agente tensioactivo Pluronic F-68® (manufacturado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) se pasa a través de un tamiz con malla #20 (aproximadamente 457µ a alrededor de 1041µ). El

20 agente tensioactivo Pluronic F-68® y 0.5 kg de croscarmelosa de sodio se cargan en una licuadora de tambor con doble cubierta de 16 qt. y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla luego se transfiere a una batidora de tambor de doble cubierta de 316.181 cm³ en donde la celulosa microcristalina se agrega y mezcla durante aproximadamente 5 minutos. La forma sólida que comprende el Compuesto A se

25 agrega y se mezcla durante 25 minutos adicionales. Esta mezcla previa se pasa a través de un compactador de rodillo con un molino de martillo conectado a la descarga del compactador de rodillo y cambiado de nuevo a la batidora de tambor. Se agrega la croscarmelosa de sodio y estearato de

30 magnesio restantes a la batidora de tambor y se mezclan durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla final se

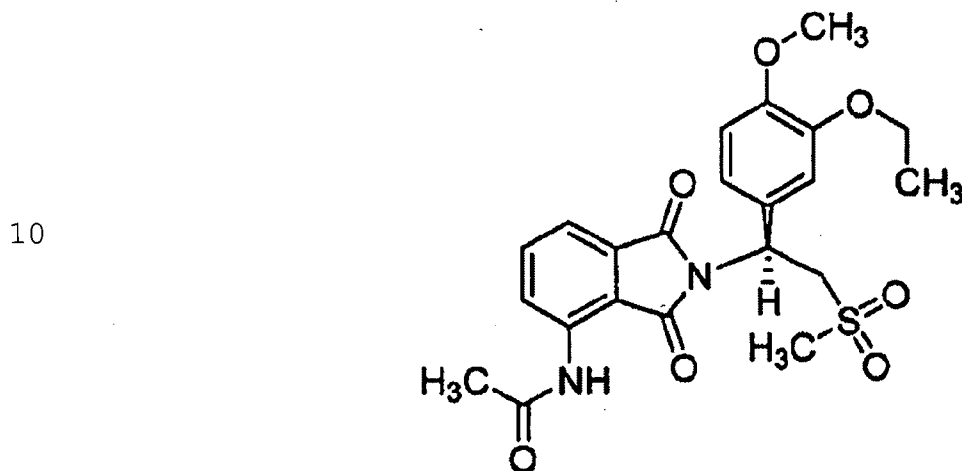
139

comprime en una prensa de tabletas giratoria con 250 mg por tableta (tamaño de lote de 200,000 tabletas).

Mientras que la invención se ha descrito con respecto a las modalidades particulares, será evidente para
5 los expertos en la materia que se pueden hacer varios cambios sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones. Dichas modificaciones también se pretende que estén dentro el alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto
5 enantioméricamente puro de la fórmula (I):



15 (I),

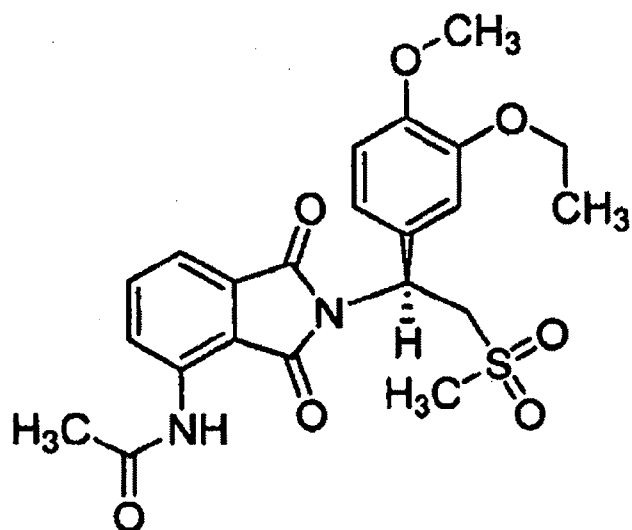
que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos C
comprendiendo picos de aproximadamente 8.1, 15.2, 17.4, 23.6
y 25.1 grados 2θ.

2.- La forma sólida de la reivindicación 1, que
20 tiene una grafica de calorimetría de barrido diferencial que
comprende un evento endotérmica con una temperatura de inicio
de aproximadamente 155°C.

3.- La forma sólida de la reivindicación 1, que
tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmica que
25 comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1%
cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de
140°C.

4.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto
enantioméricamente puro de la fórmula (I):

141



(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 10.1, 13.5, 20.7 y 26.9 grados 2θ .

5.- La forma sólida de la reivindicación 4 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 12.4, 15.7, 18.1 y 24.7 grados 2θ .

6.- La forma sólida de la reivindicación 4, que tiene una gráfica de calorimetría de barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 154°C .

7.- La forma sólida de la reivindicación 4, que tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de 140°C .

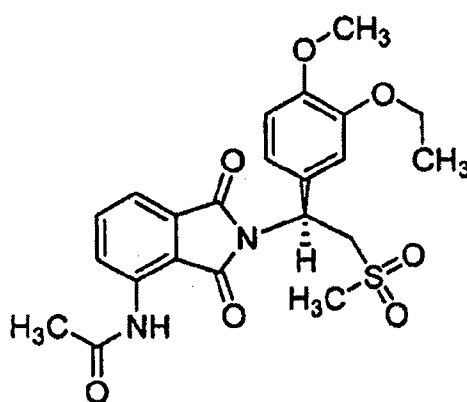
8.- La forma sólida de la reivindicación 4, que exhibe un incremento de masa menor a aproximadamente 1%

142

cuando se somete a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 9% a alrededor de 95% de humedad relativa.

9.- La forma sólida de la reivindicación 4, que es estable por la exposición a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa durante aproximadamente 4 semanas.

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



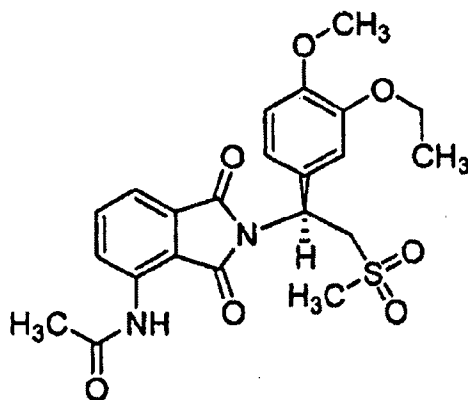
(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 7.5, 11.3, 16.4, 17.8 y 26.4 grados 2θ.

11.- La forma sólida de la reivindicación 10, que tiene una gráfica de calorimetría de barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 138°C.

12.- La forma sólida de la reivindicación 10, que tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 10% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de 140°C.

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



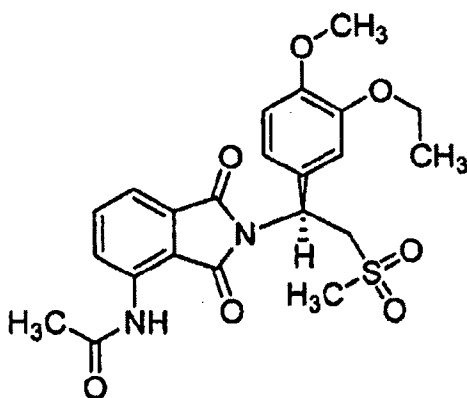
(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 7.5, 11.3, 16.3, 25.2 y 26.0 grados 2θ .

14.- La forma sólida de la reivindicación 13, que tiene una gráfica de calorimetría de barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 100°C .

15.- La forma sólida de la reivindicación 13, que tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmica que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 10% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de 100°C .

16.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto enantioméricamente puro de la Formula (I):



(I),

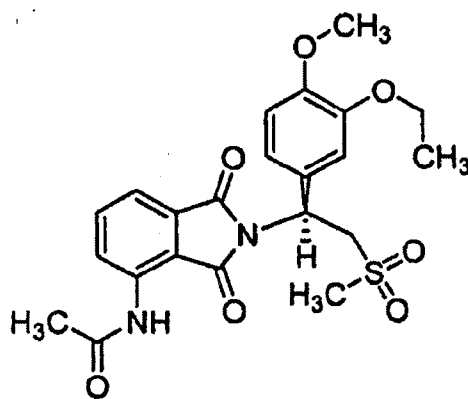
144

5 que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que
comprende picos a aproximadamente 7.6, 9.2, 11.4, 17.9 y 26.6
grados 2 θ .

17.- La forma sólida de la reivindicación 16, que
tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmico que
10 comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio
de alrededor de 95°C.

18.- La forma sólida de la reivindicación 16, que
tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmica que
comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 8%
15 cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de
110°C.

19.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto
enantioméricamente puro de la Formula (I):



(I),

145

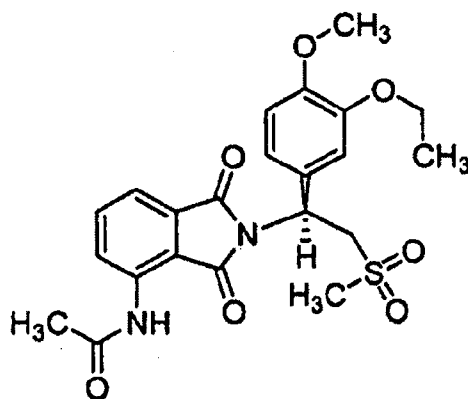
que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 8.1, 8.6, 15.6, 17.3 y 25.4 grados 2 θ .

20.- La forma sólida de la reivindicación 19, que
5 tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmico que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 145°C.

21.- La forma sólida de la reivindicación 19, que
10 tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmica que comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 1% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de 180°C.

22.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto enantioméricamente puro de la Formula (I):

15



20

(I),

25

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 7.9, 11.7, 16.8, 18.1 y 26.7 grados 2 θ .

23.- La forma sólida de la reivindicación 22, que
30 tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmico que

146

comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 109°C.

24.- La forma sólida de la reivindicación 22, que tiene una gráfica de análisis gravimétrico térmica que
5 comprende una pérdida de masa menor a aproximadamente 8% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a alrededor de 110°C.

25.- Una mezcla que comprende dos o más formas sólidas seleccionadas de las formas sólidas de las
10 reivindicaciones 1, 4, 10, 13, 16, 19 y 22.

26.- Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida seleccionada de las formas sólidas de las reivindicaciones 1, 4, 10, 13, 16, 19 y 22.

27.- Un método para tratar o prevenir una
15 enfermedad o trastorno aliviado por la inhibición de producción de TNF- α , en donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una forma sólida seleccionada de las formas sólidas de las reivindicaciones 1, 4, 10, 13, 16, 19 y 22.

20

28.- El método de la reivindicación 27, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de psoriasis; artritis psoriática; artritis reumatoide; sarcoidosis cutánea crónica; arteritis de células gigantes; Enfermedad de Parkinson;
25 prurigo nodularis; lichen planus; apoptosis compleja; Enfermedad de Behcet; lupus; hepatitis, uveítis; Enfermedad de Sjogren; depresión; cistitis intersticial; vulvodinmia; prostatitis; osteoartritis; linfoma de 'células B grandes difusas; polimiositis; dermatomiositis; miositis de cuerpo de
30 inclusión; osteoartritis erosiva; cistitis intersticial;

147

hepatitis; endometriosis; radiculopatía; y pioderma gangrenosum.

29.- Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno aliviado por la inhibición de PDE4, en
5 donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una forma sólida seleccionada de las formas sólidas de las reivindicaciones 1, 4, 10, 13, 16, 19 y 22.

30.- El método de la reivindicación 29, en donde la
10 enfermedad o trastorno se selecciona de VIH; hepatitis, síndrome de aflicción respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; enfermedad de la piel inflamatoria, dermatitis
15 atópica, fibrosis quística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque emodinámico; síndrome de sepsis; lesión por reperfusión post-isquémico; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo a injertos incluyendo enfermedad del injerto contra huésped; enfermedad autoinmune;
20 espondilitis reumatoide; condiciones artríticas; tales como artritis y osteoartritis reumatoide; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; enfermedad del intestino inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; eritema leproso nodoso en lepra; daño a radiación,
25 asma; y lesión alveolar hiperóxica.

31.- Un método para tratar o prevenir un cáncer, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una forma sólida seleccionada de las formas sólidas de las reivindicaciones 1,
30 4, 10, 13, 16, 19 y 22.

149

RESUMEN

Se describen formas sólidas que comprenden (+)-[2-
5 (3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilamino-
isoindolina-1,3-diona, composiciones que comprenden las
formas sólidas, método para crear las formas sólidas y
métodos para su uso. Los métodos incluyen métodos para tratar
y/o prevenir trastornos aliviados por la reducción de niveles
10 de TNF- α o la inhibición de PDE4.

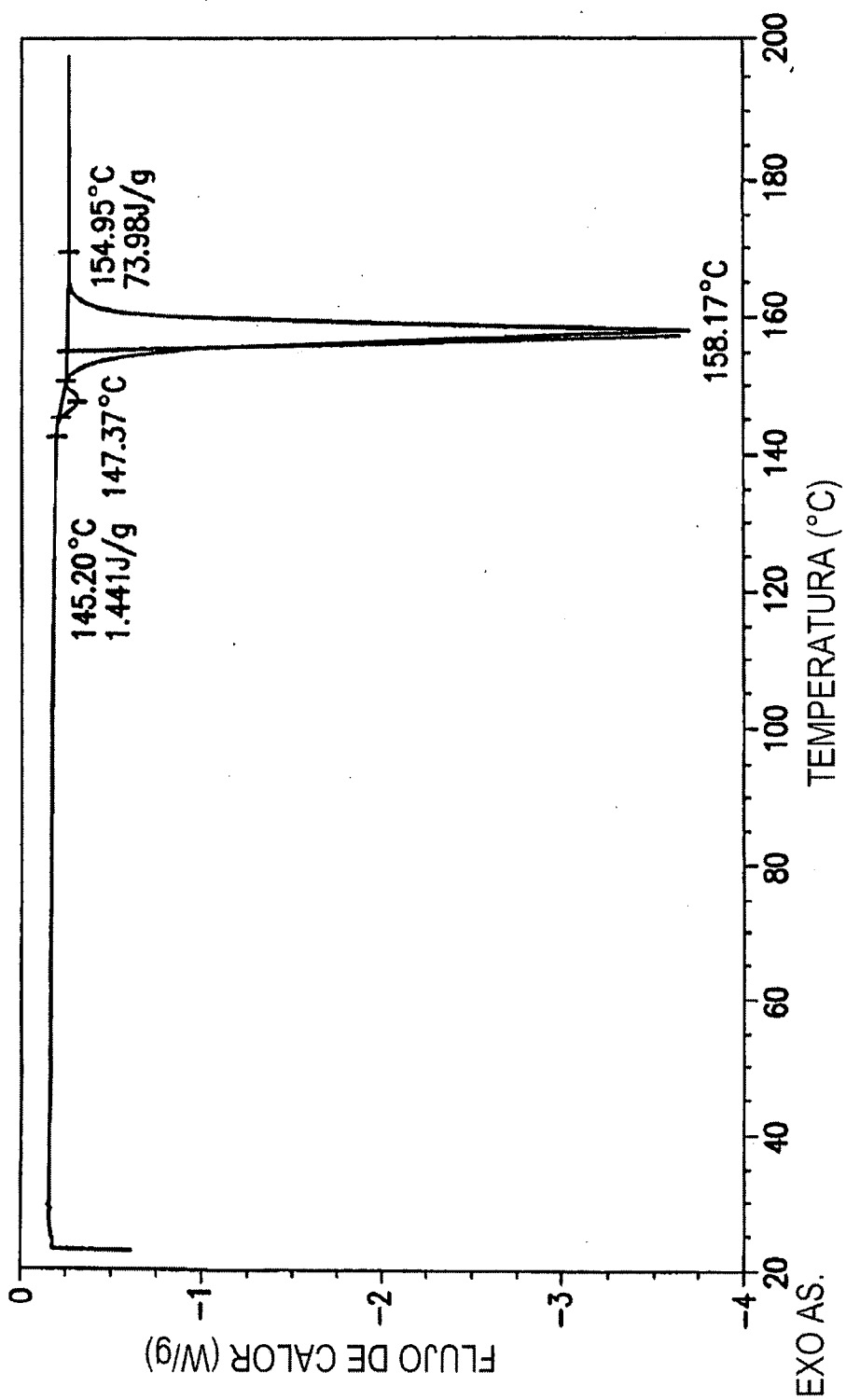


FIG. 2

157

3/33

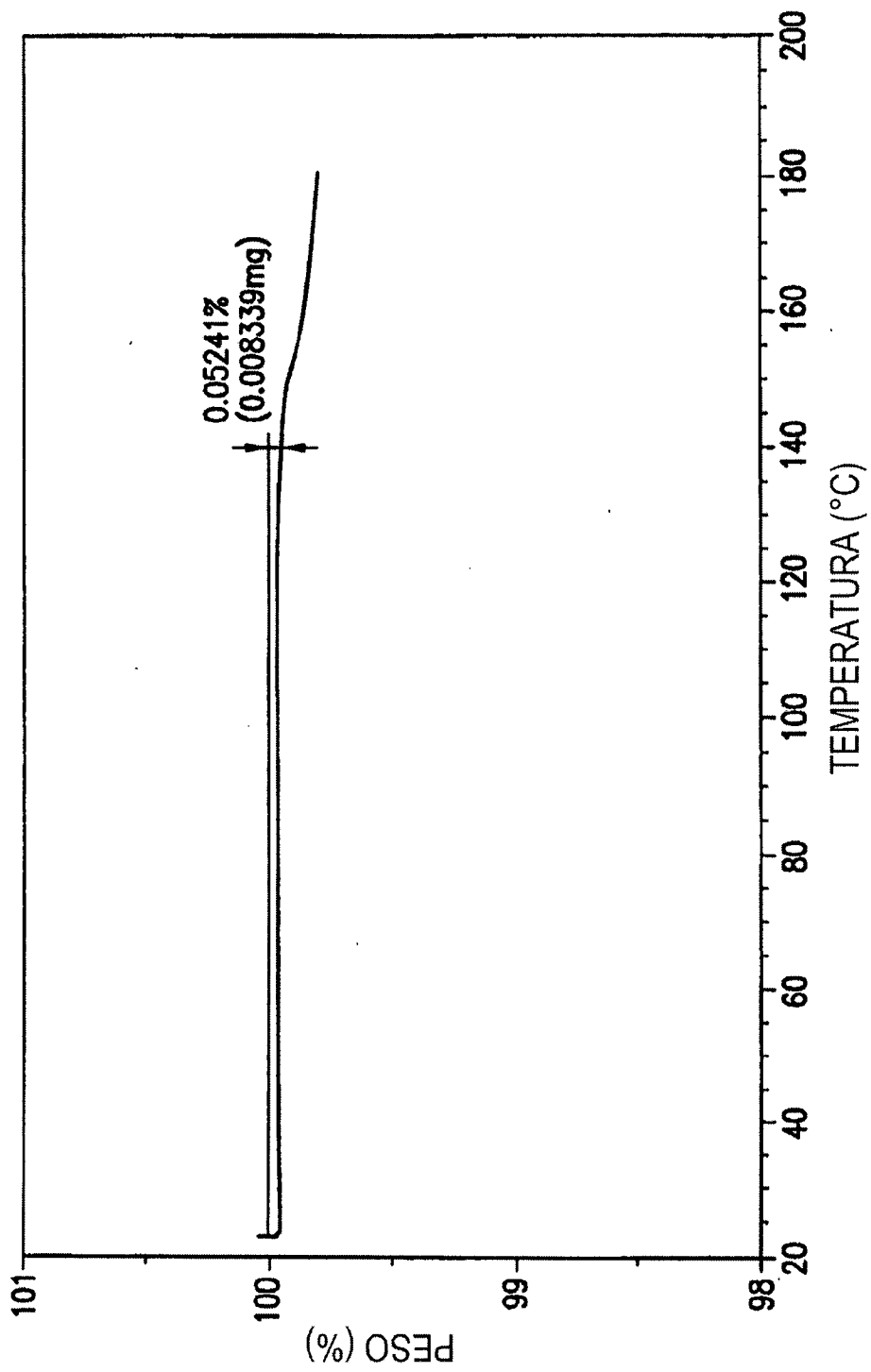


FIG.3

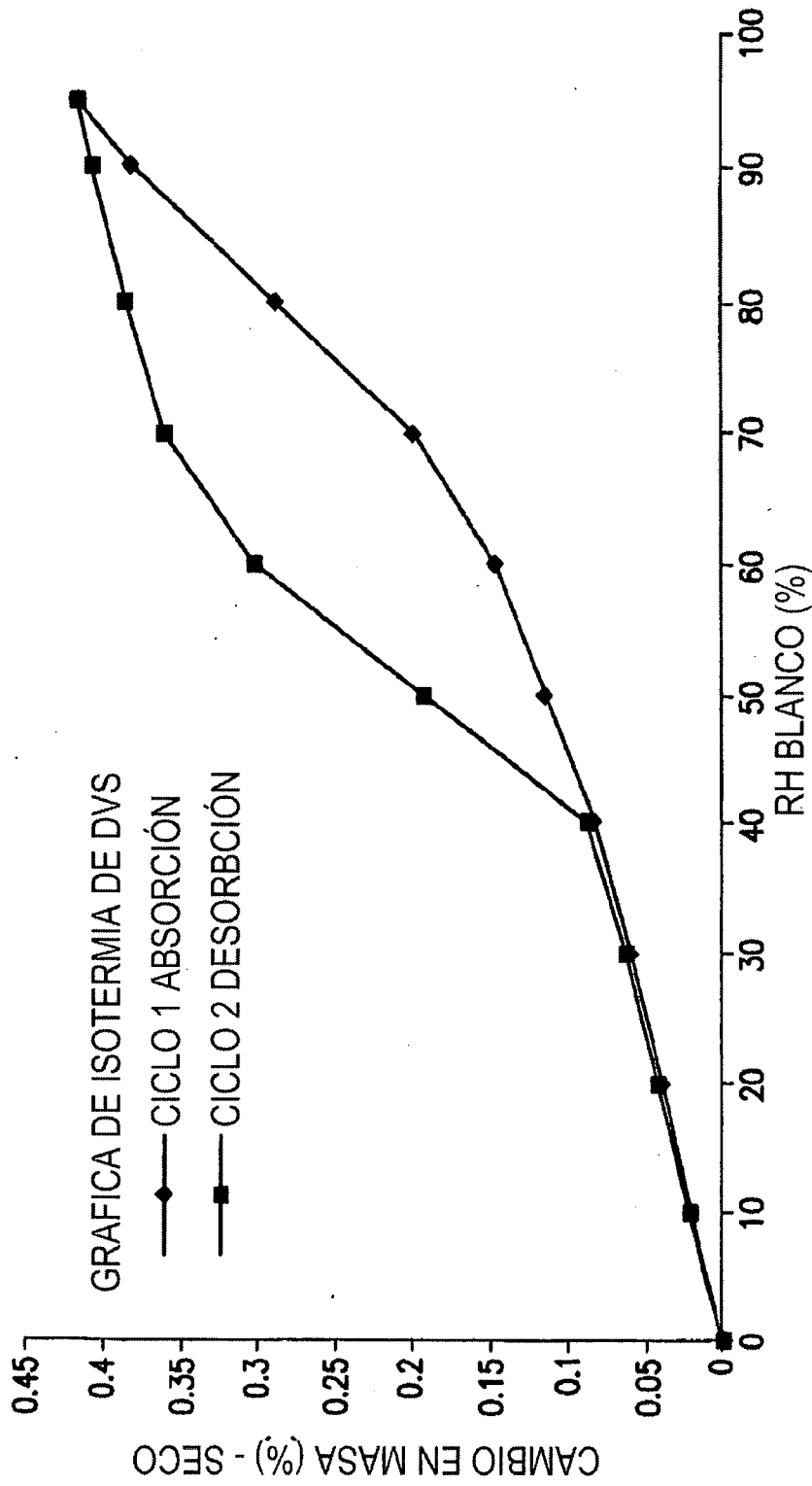


FIG.4

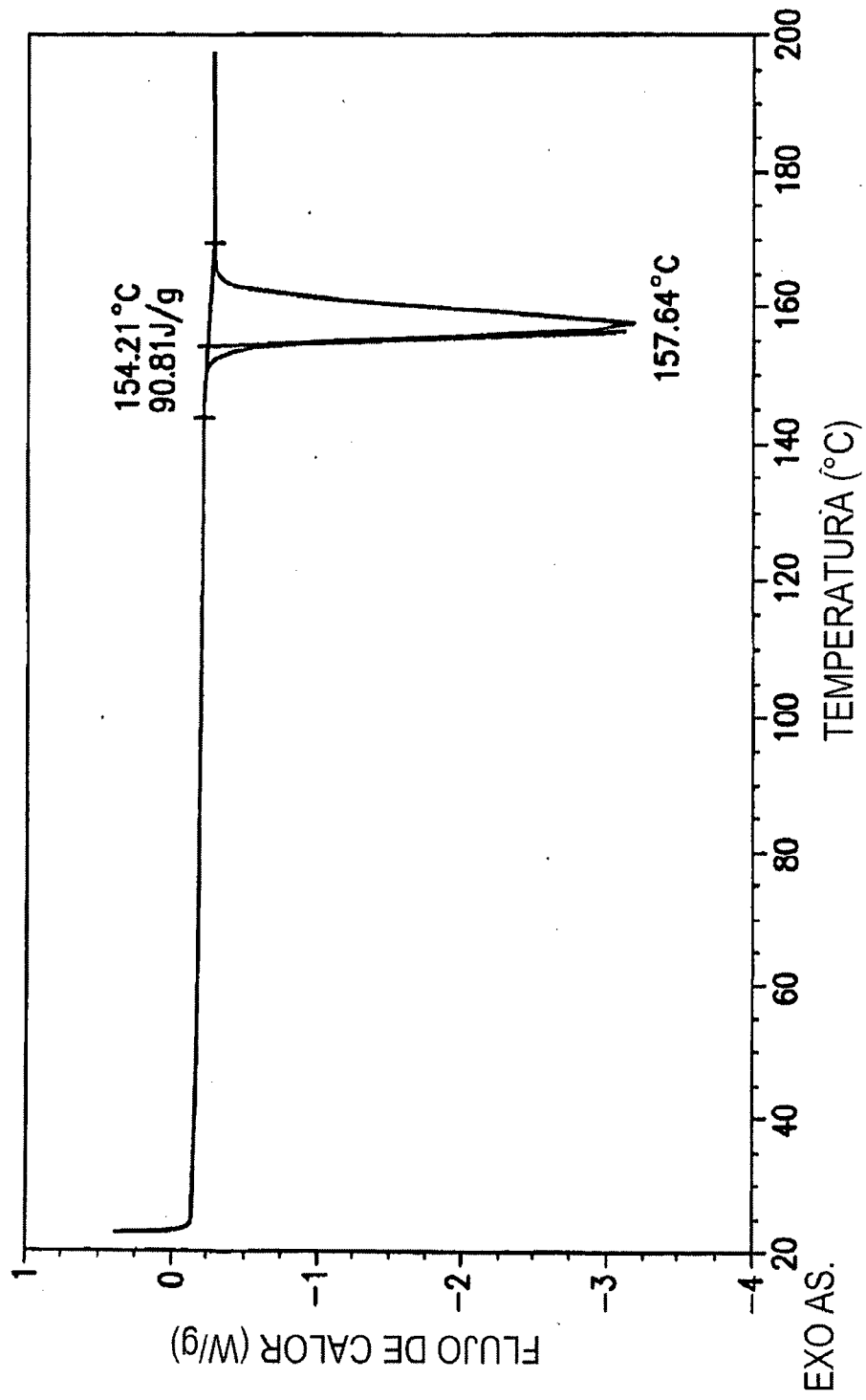


FIG.6

153

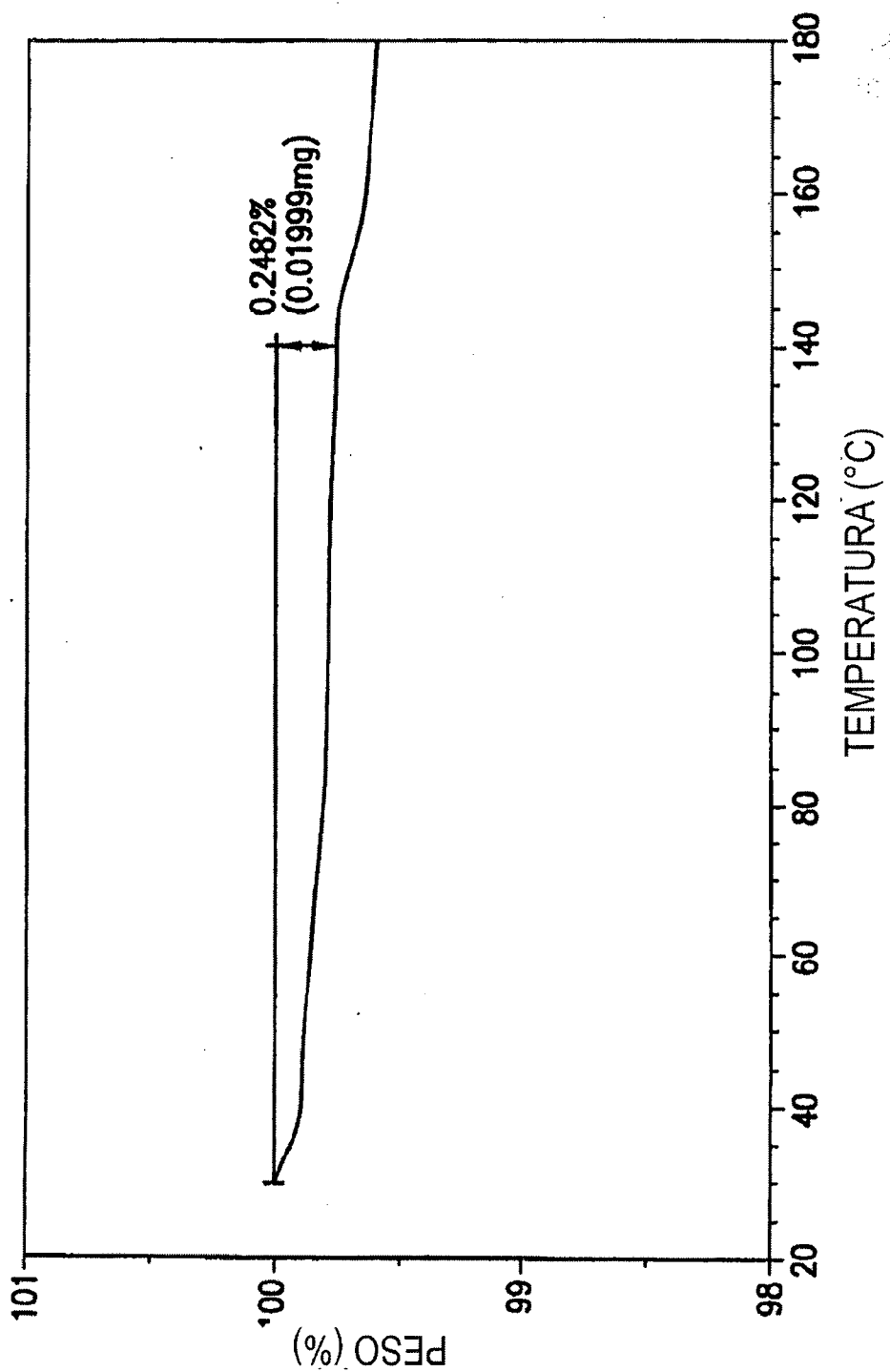


FIG.7

154

155

8/33

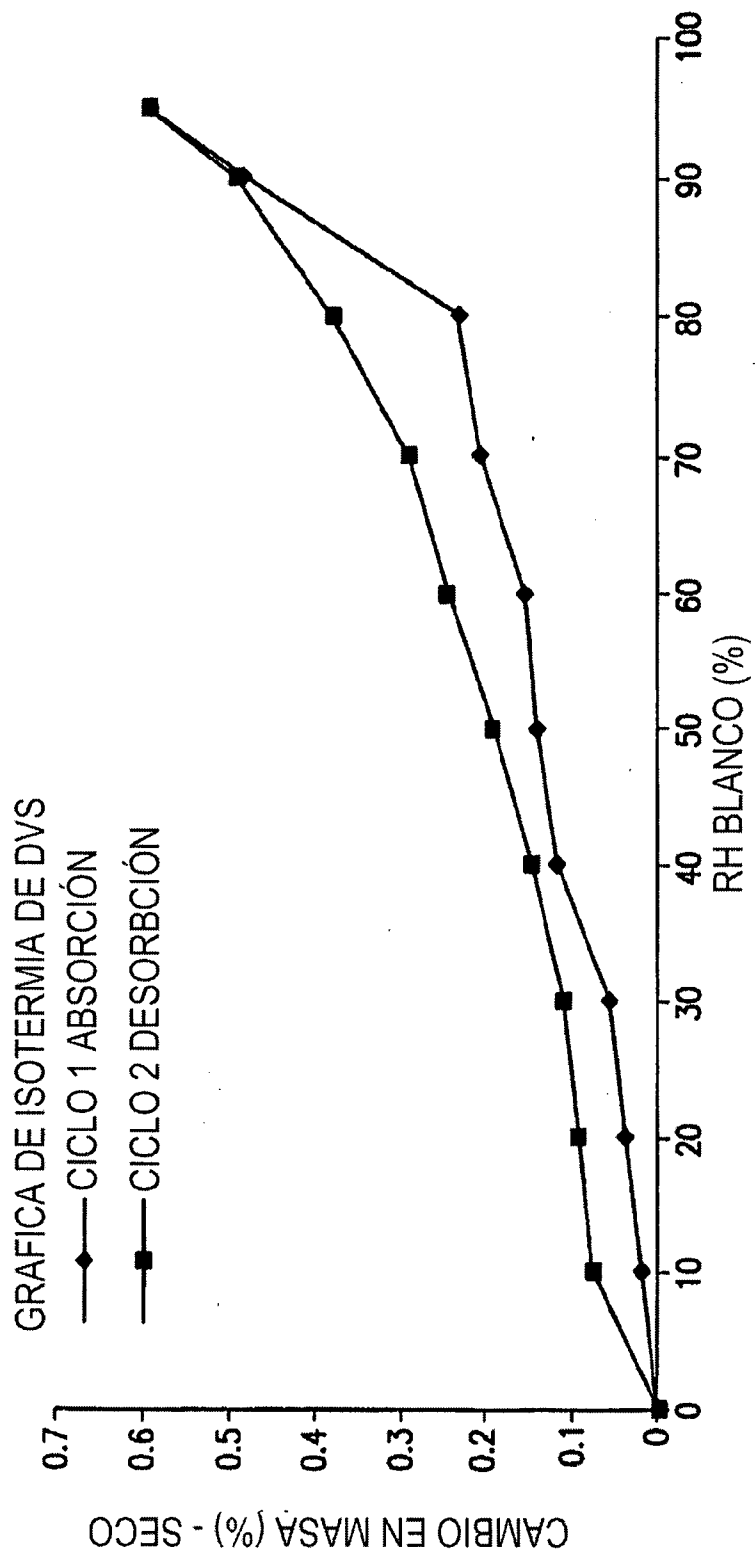


FIG.8

10/33

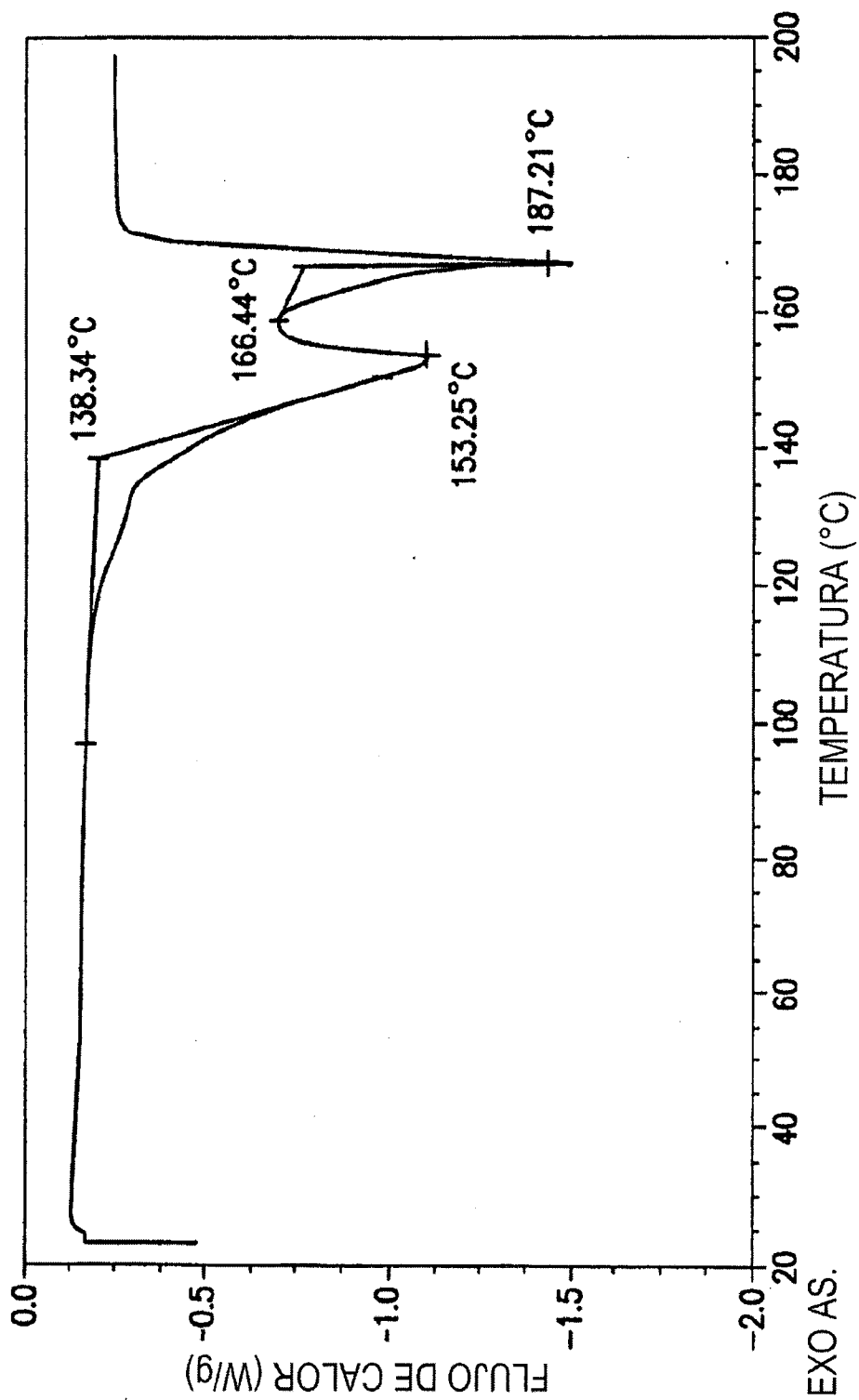


FIG.10

156

11/33

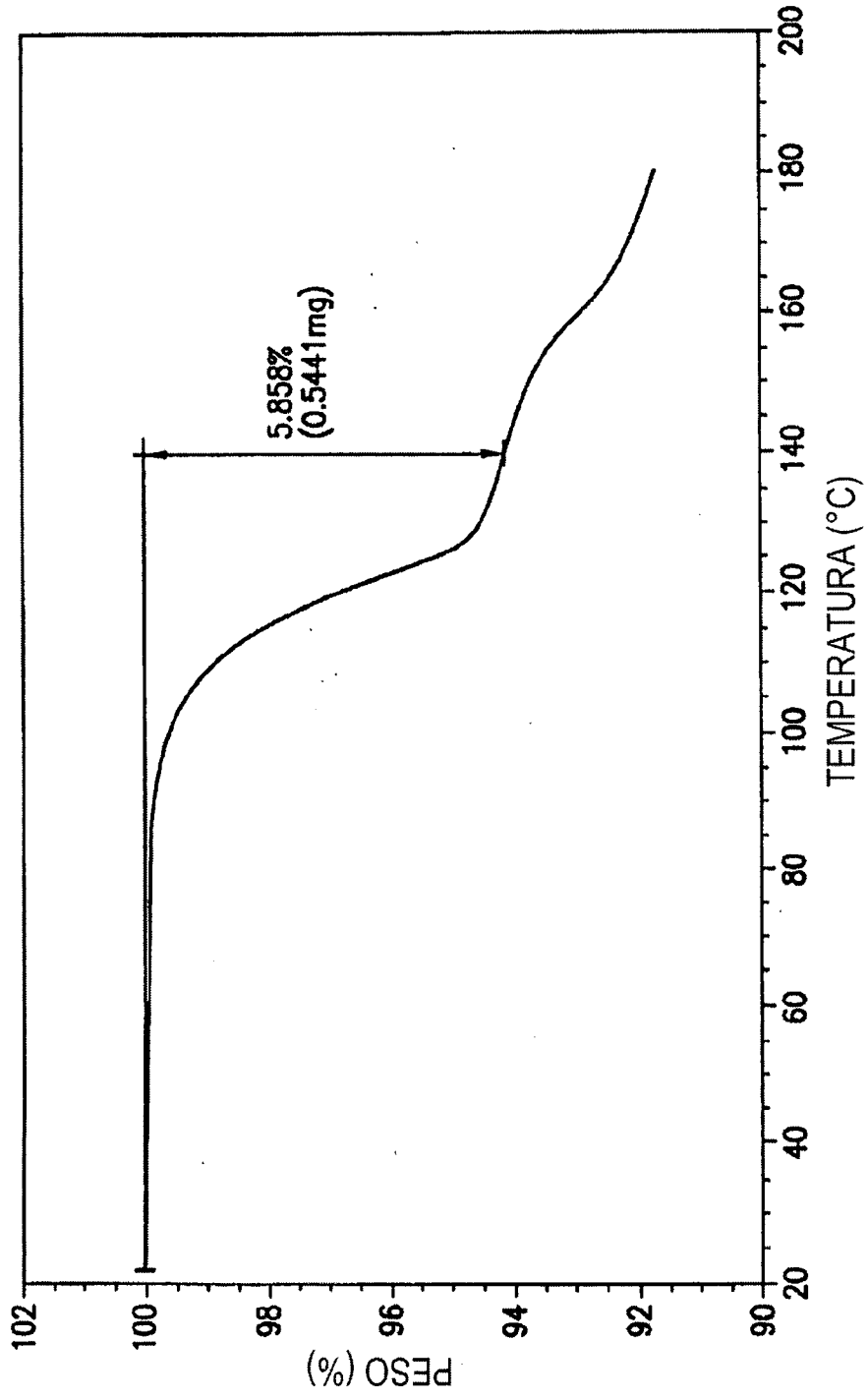


FIG.11

157

158

12/33

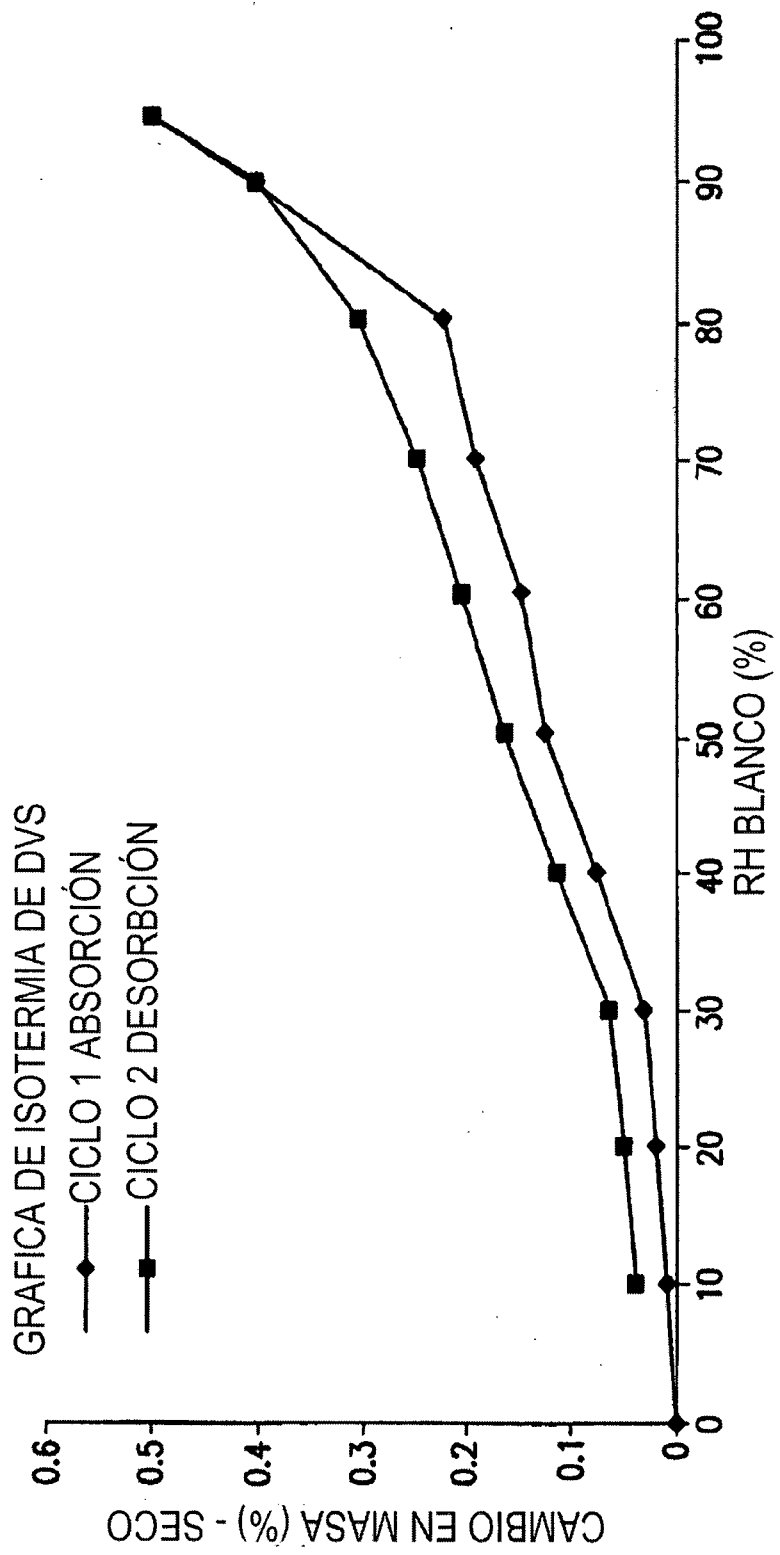


FIG.12

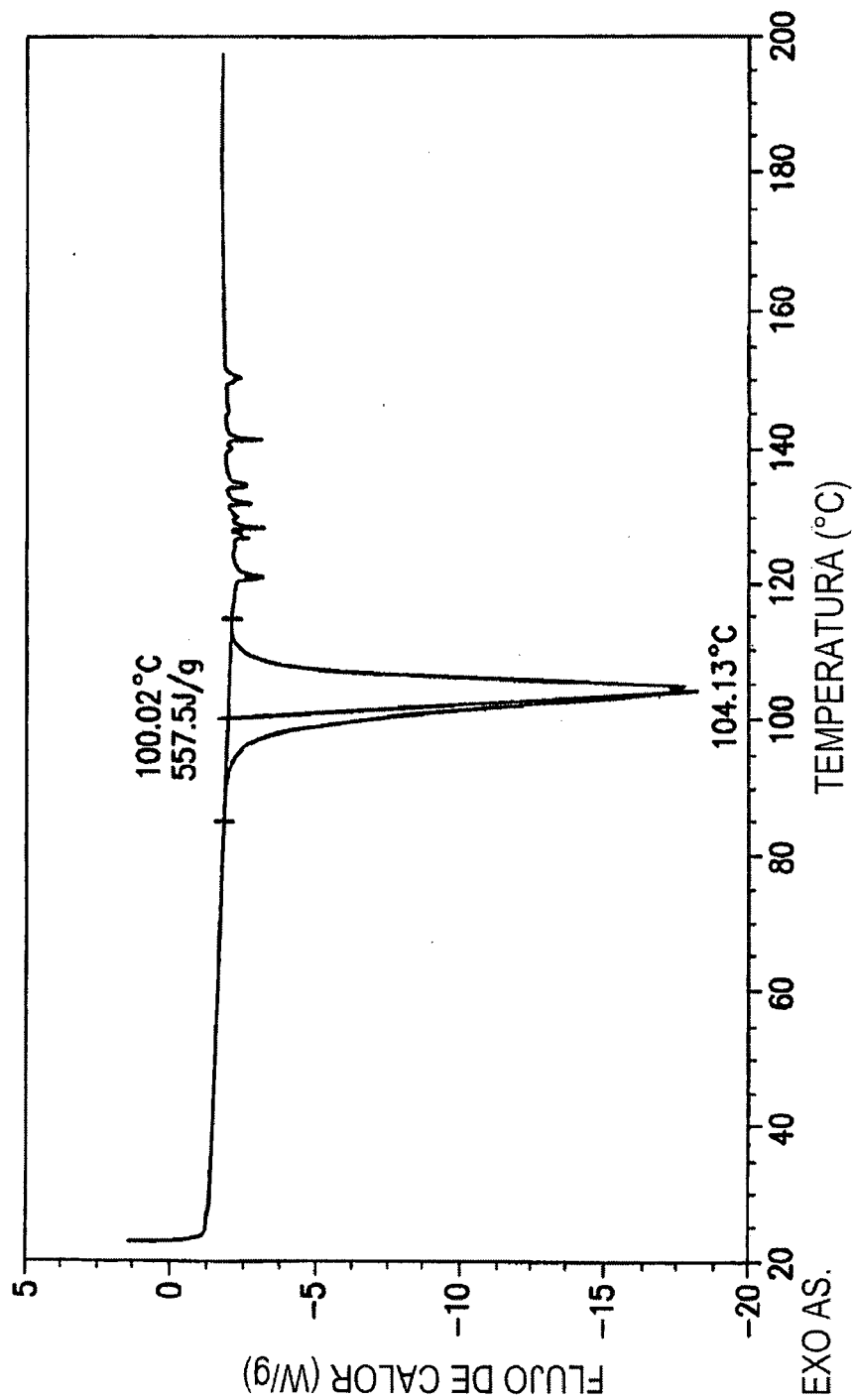


FIG.14

159

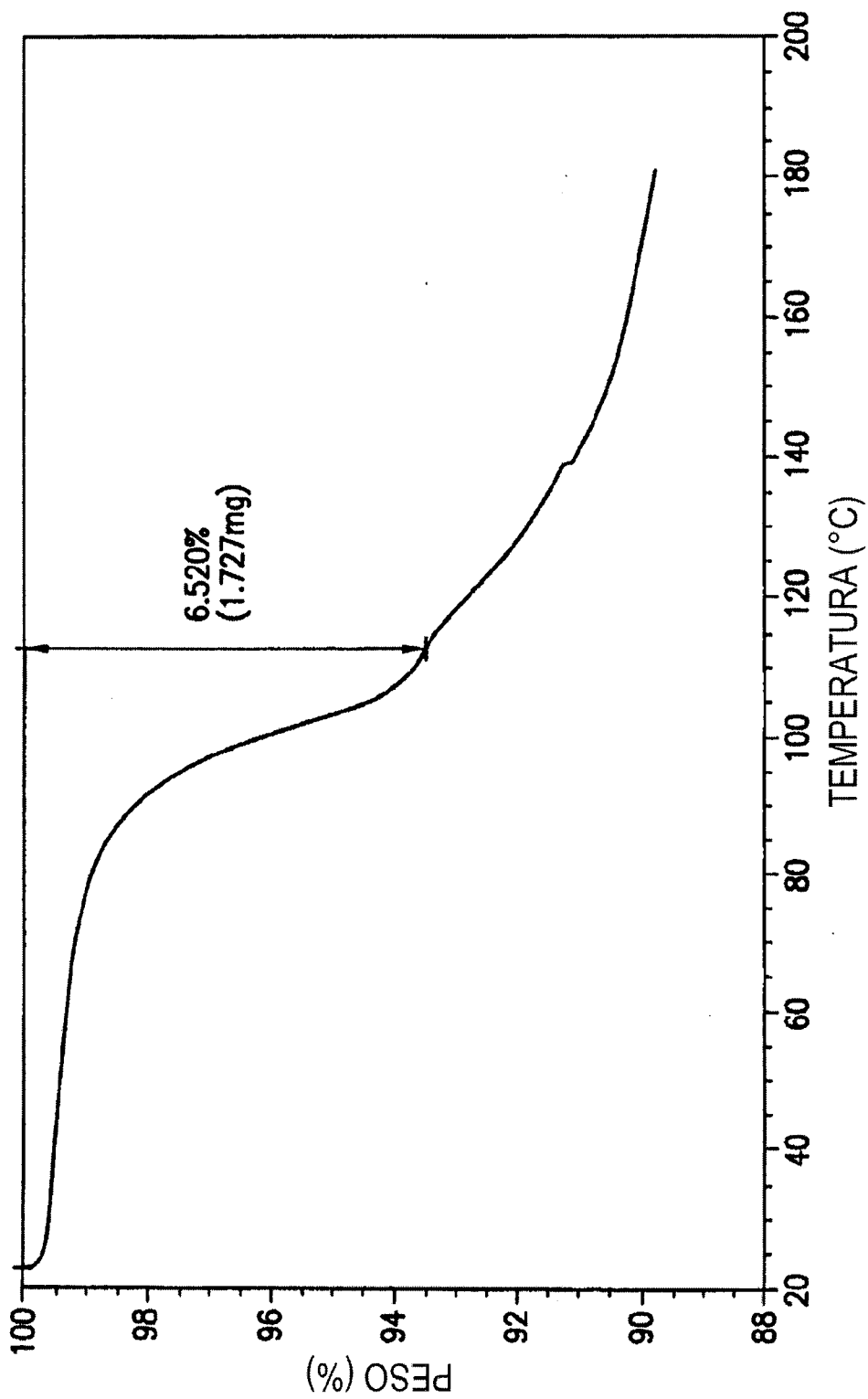


FIG.15

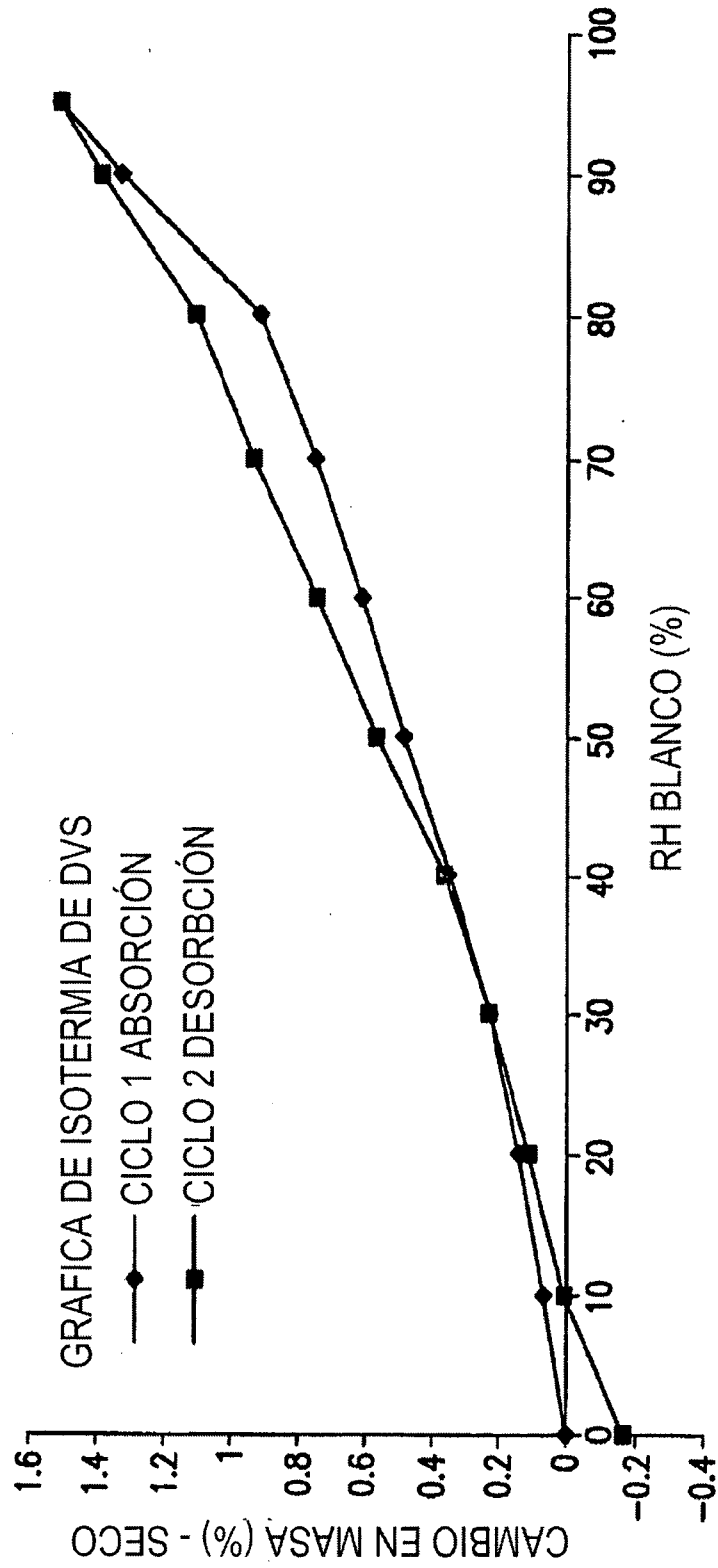


FIG.16

16/

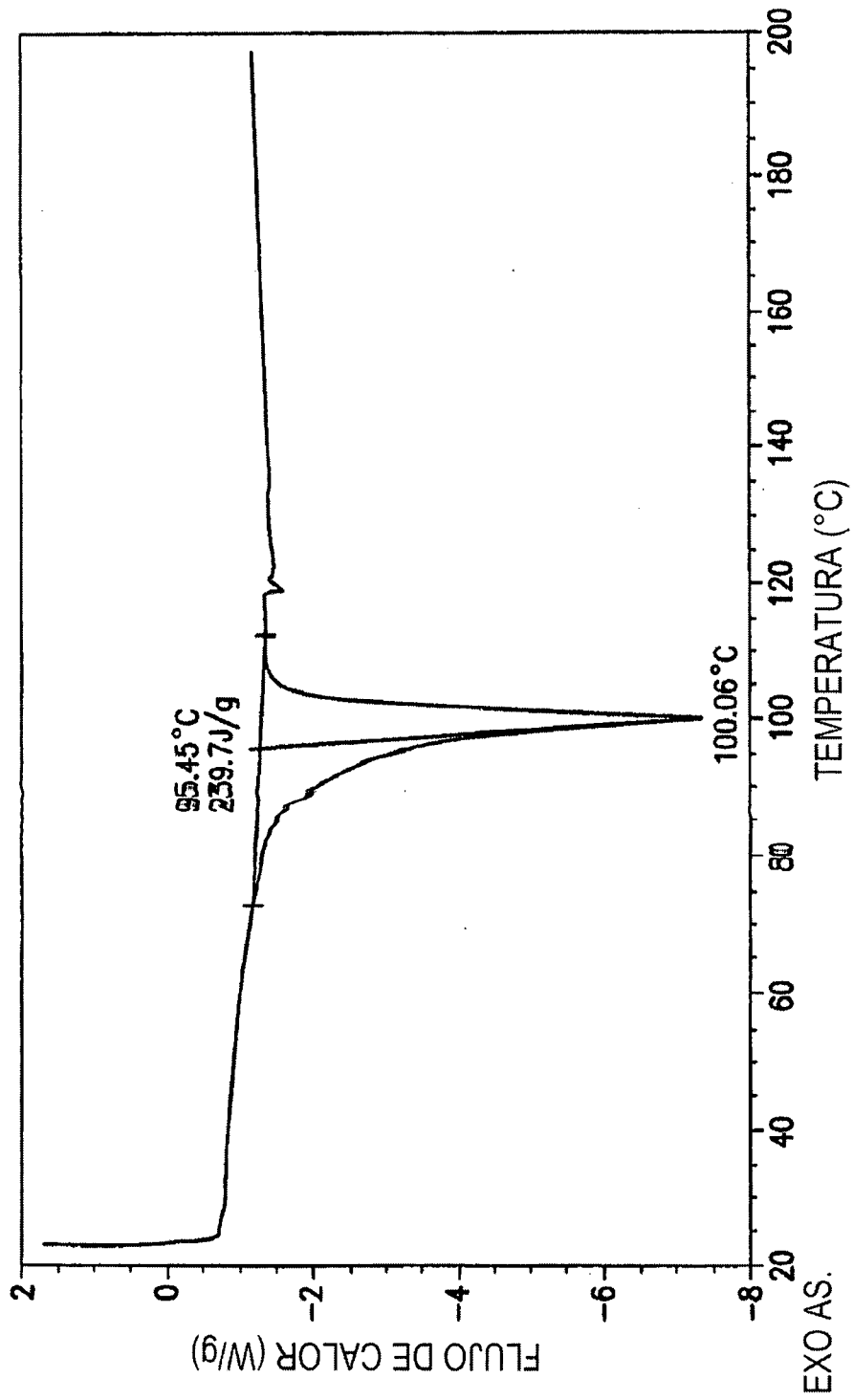


FIG.18

162

163

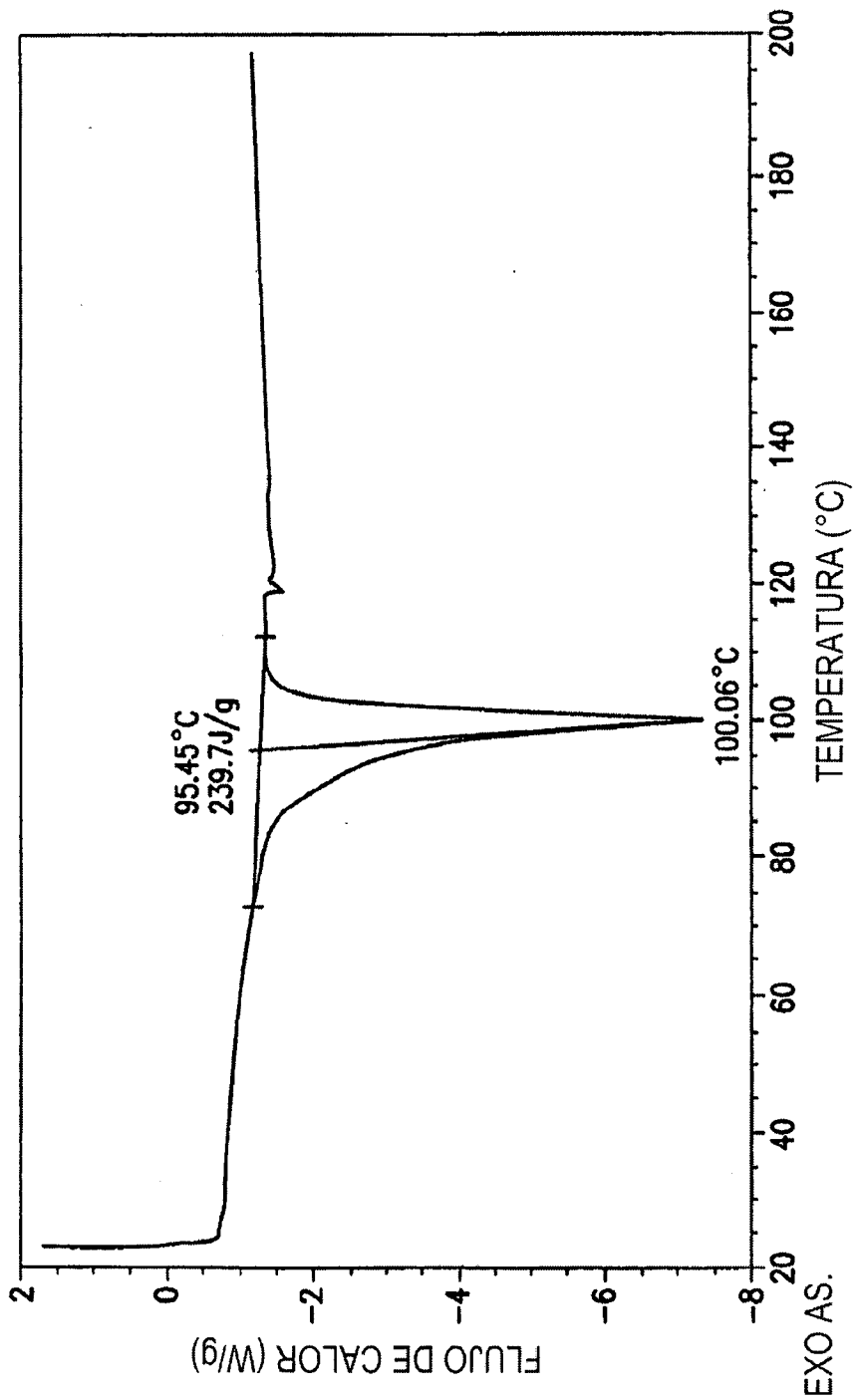


FIG.18

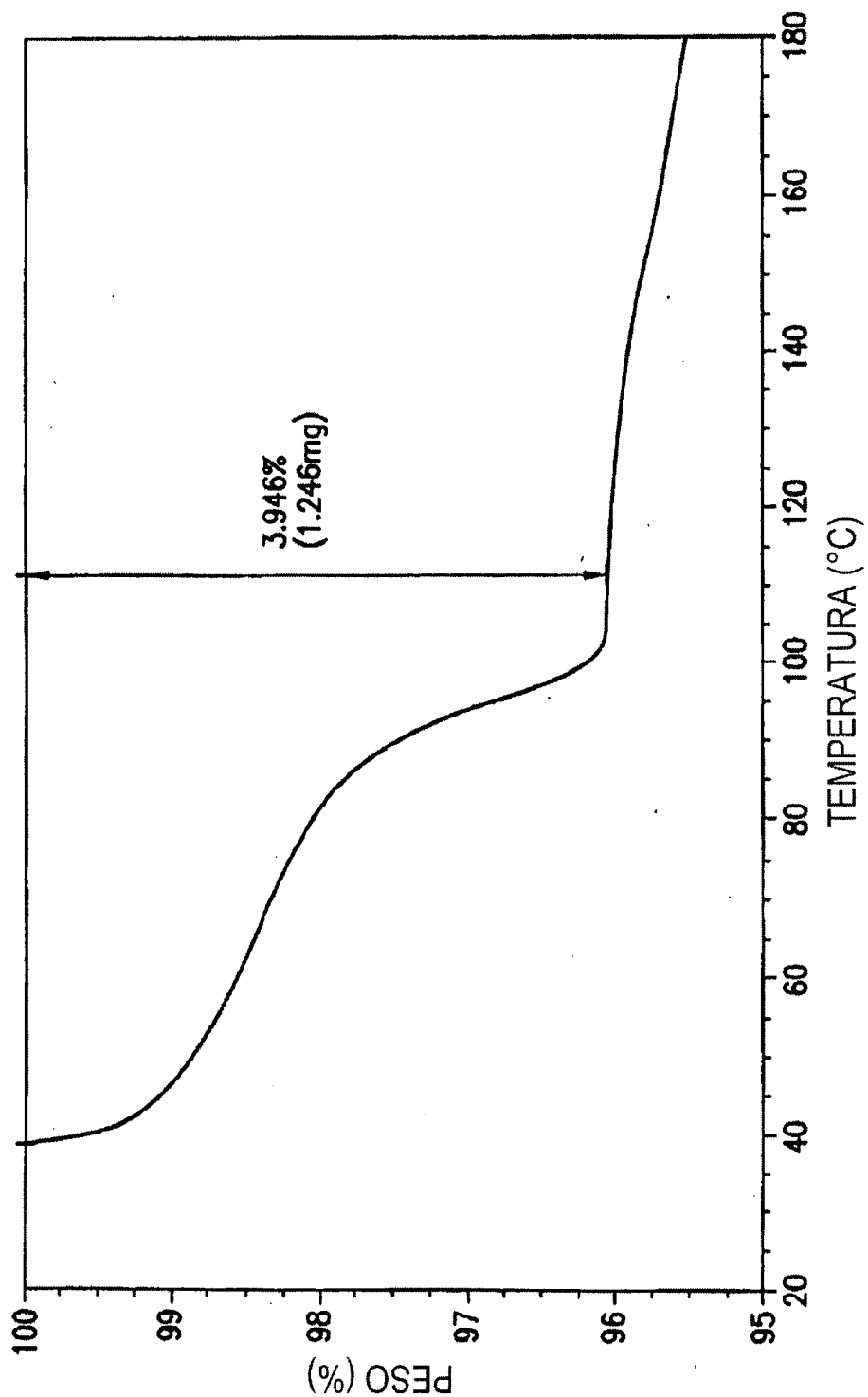


FIG.19

164

165

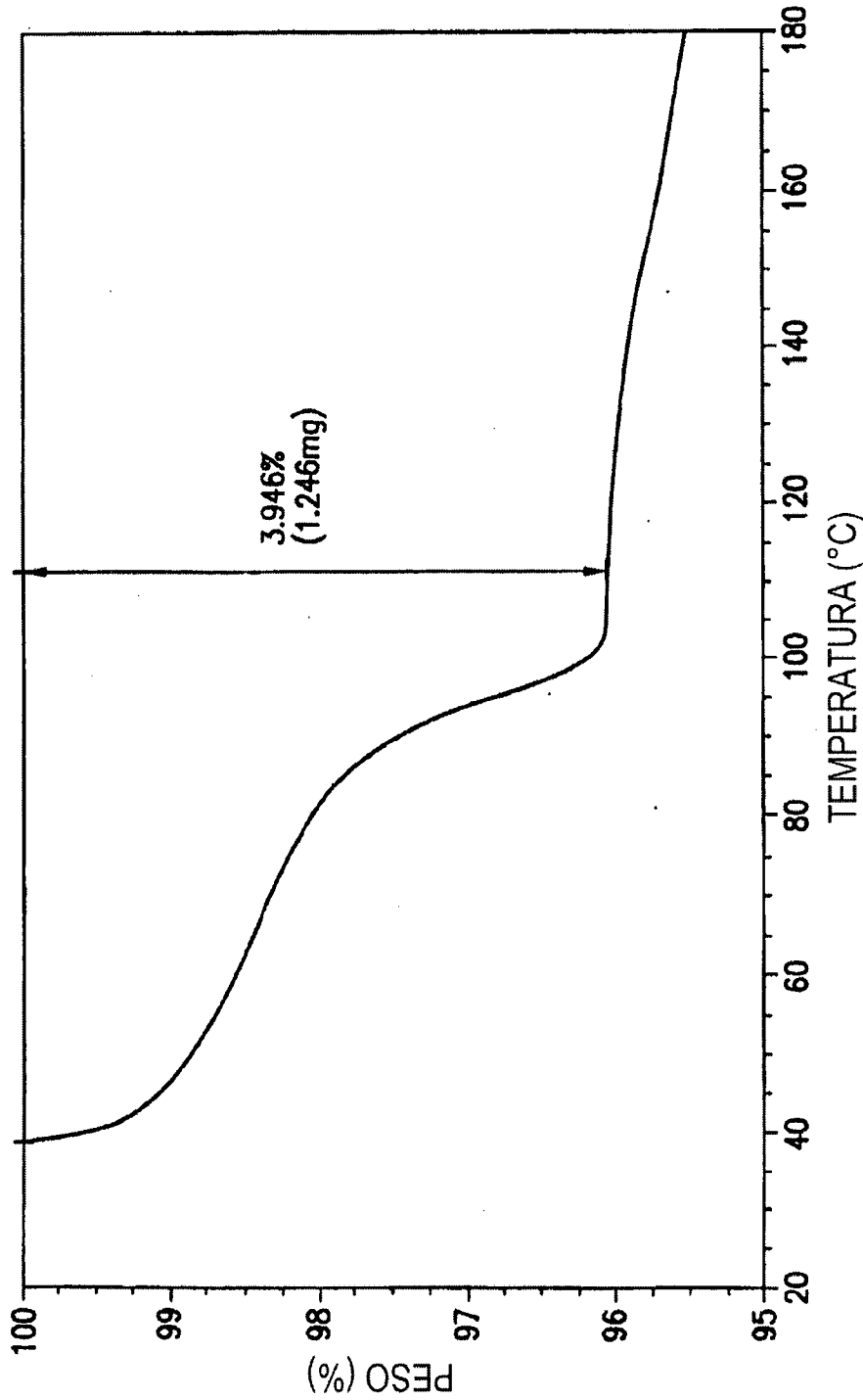


FIG.19

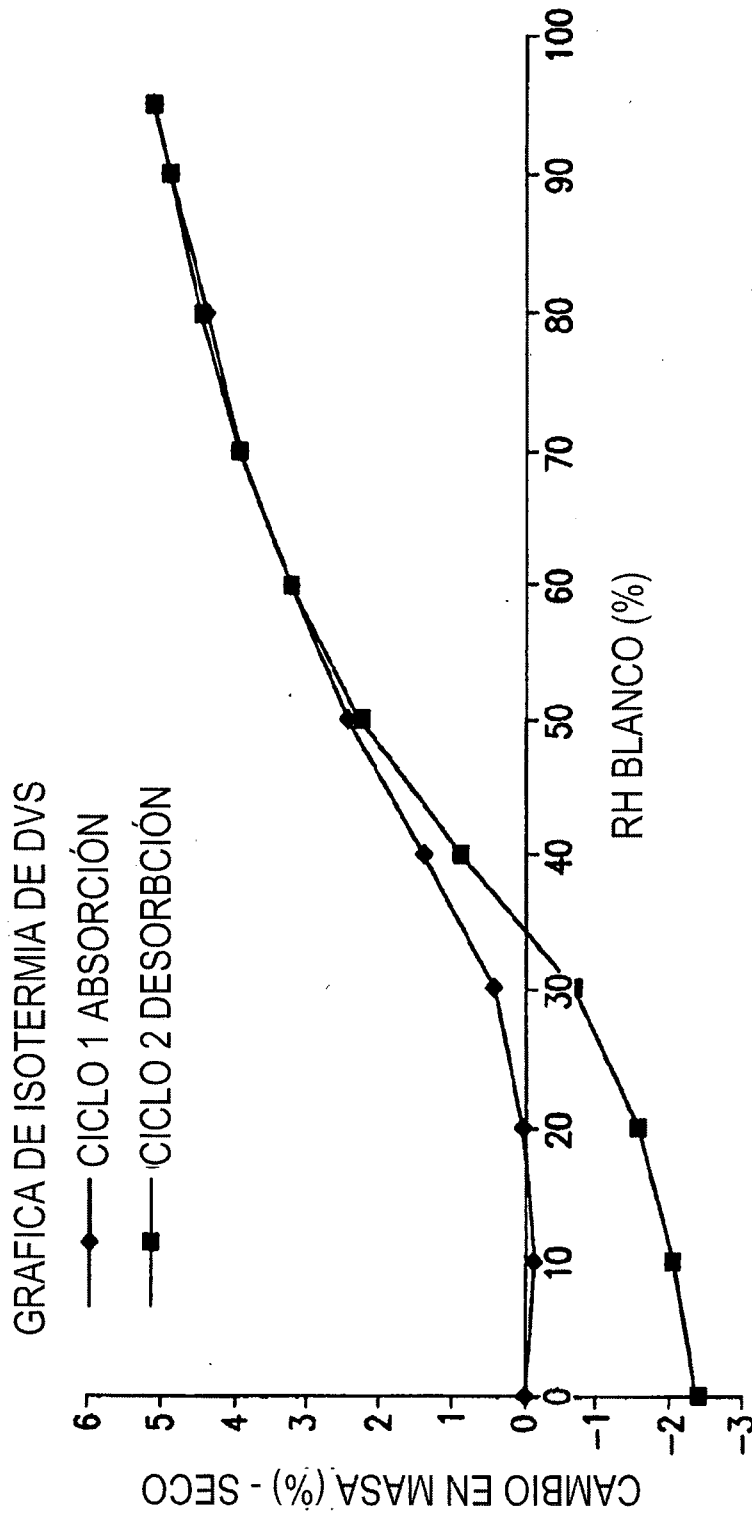


FIG.20

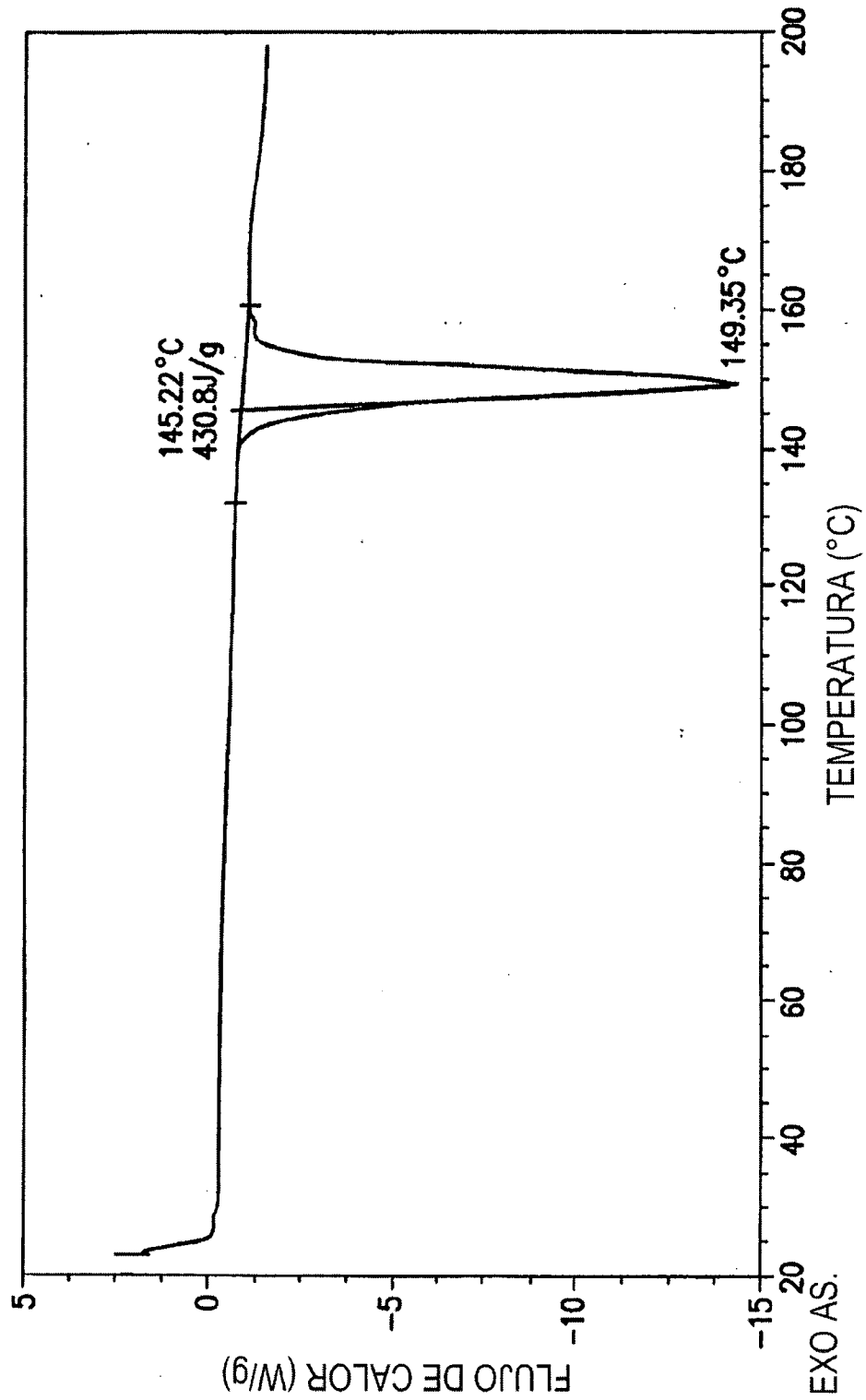


FIG.22

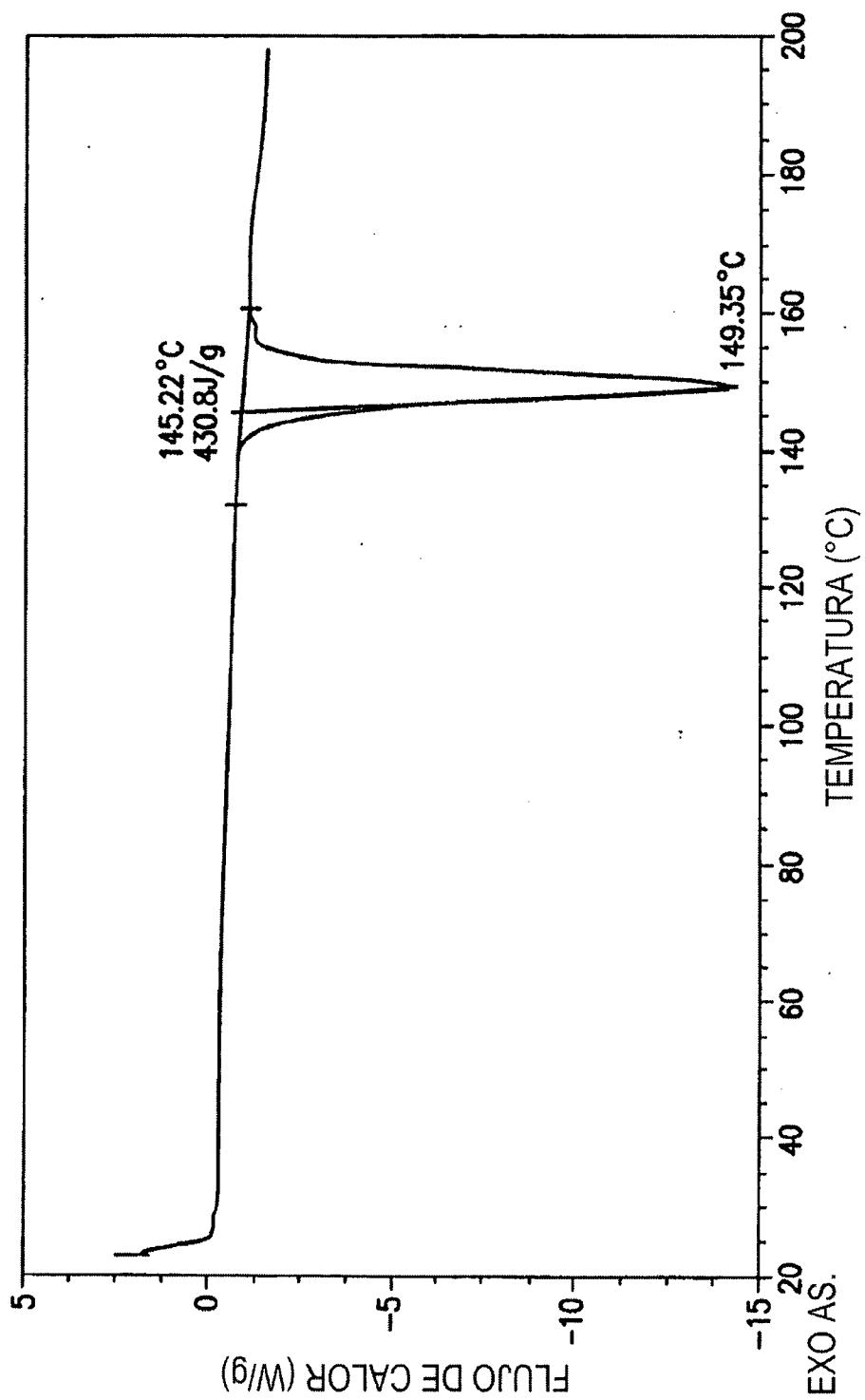


FIG.22

169

23/33

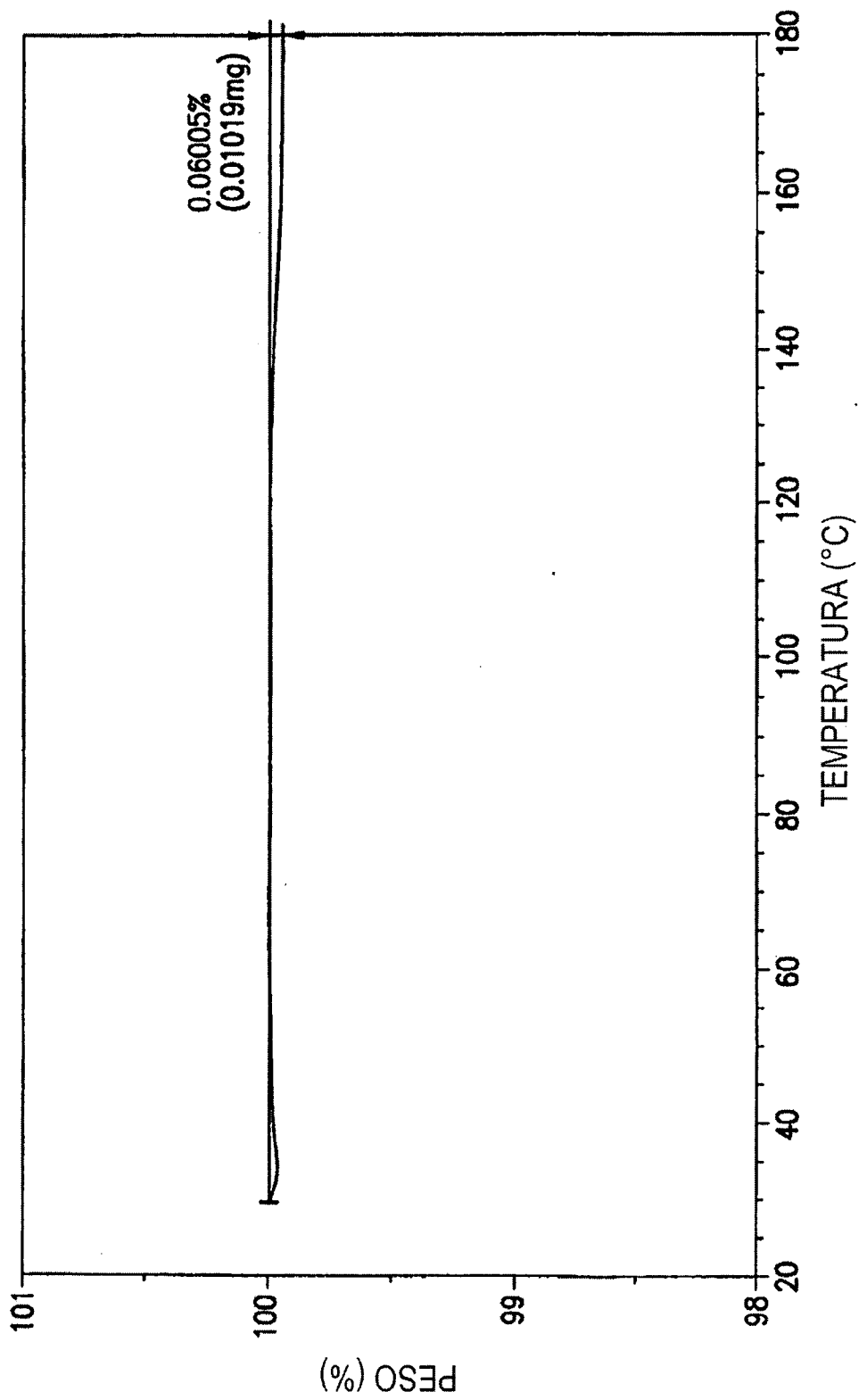


FIG.23

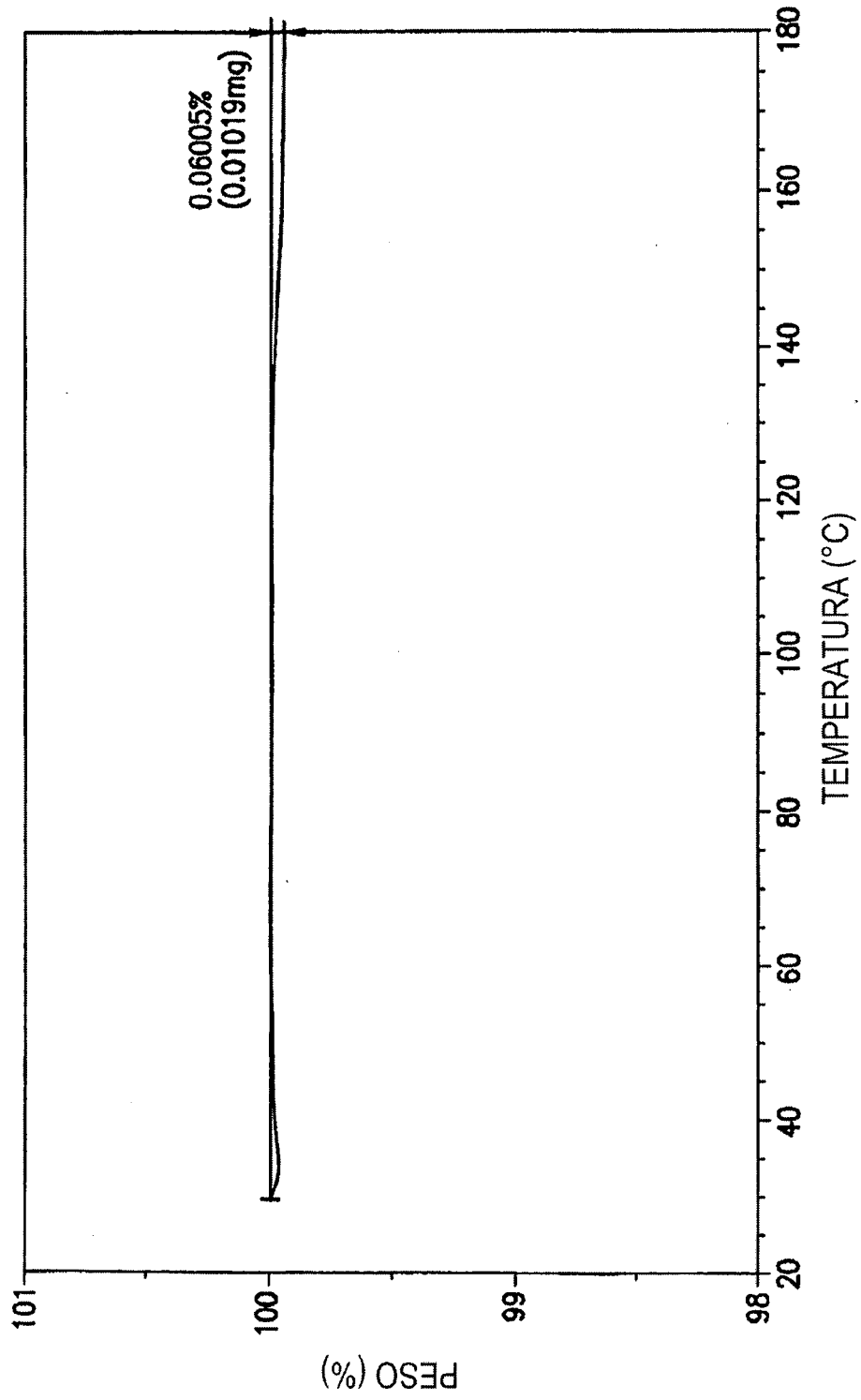


FIG. 23

170

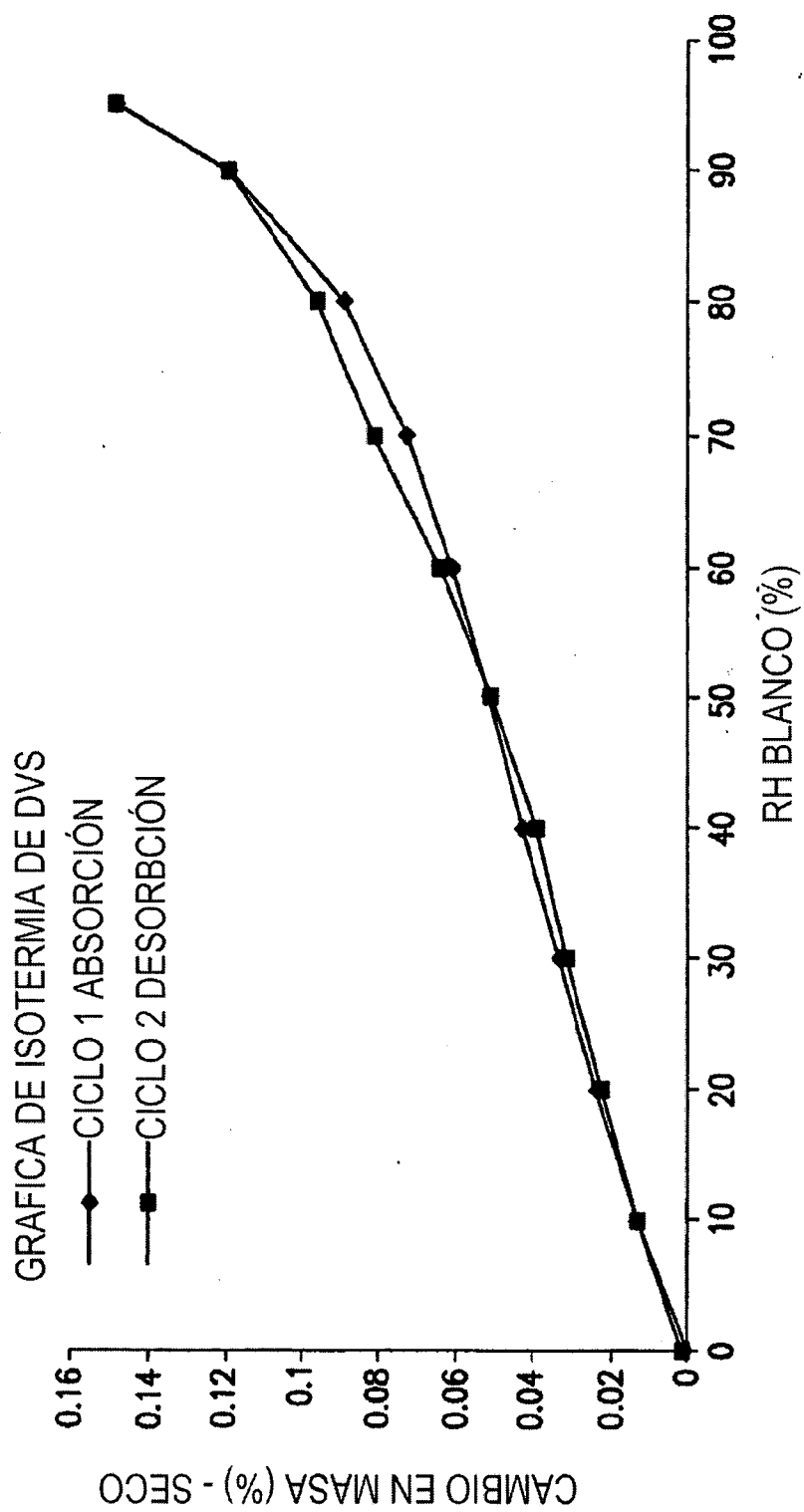


FIG.24

12/1

172

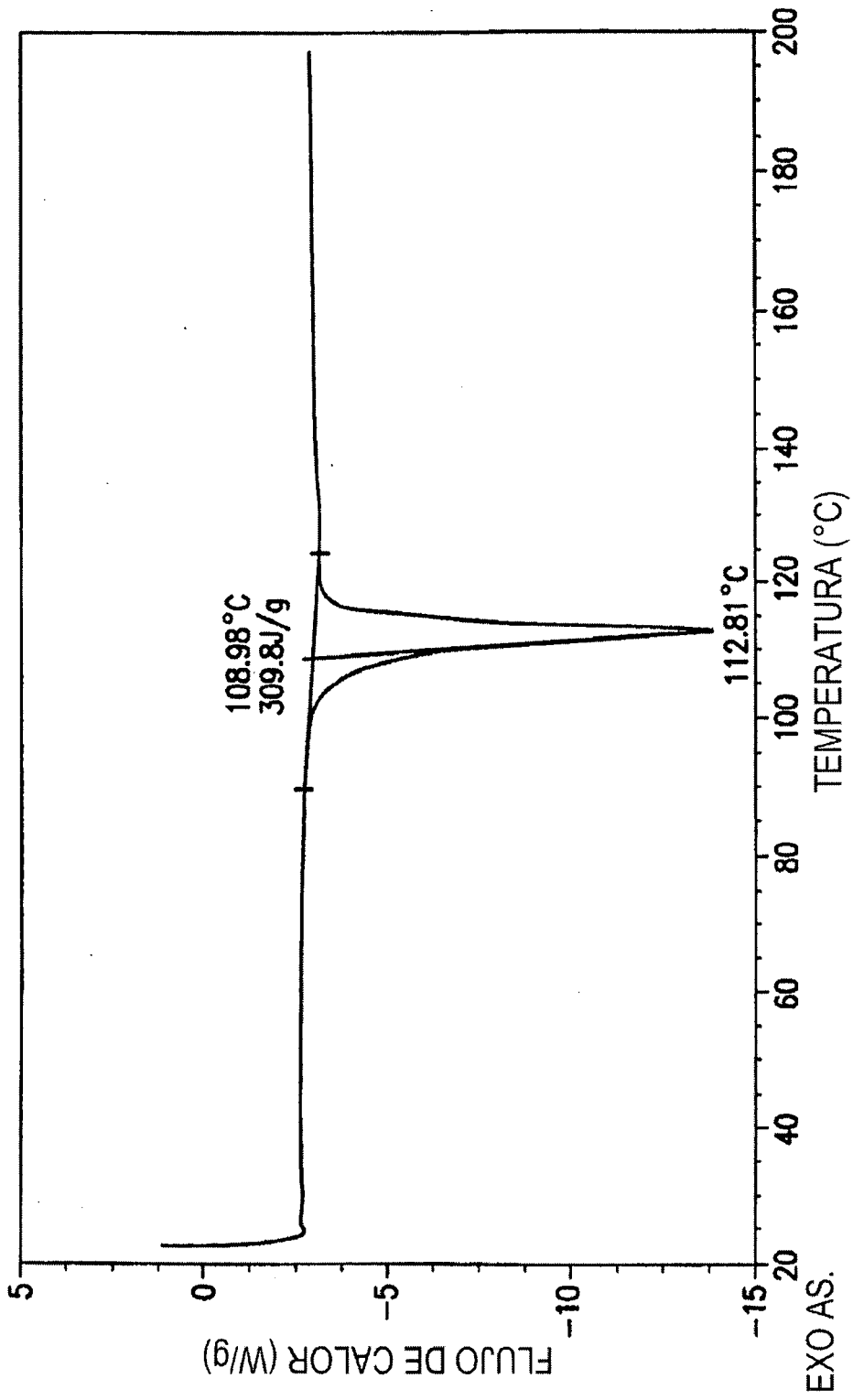


FIG.26

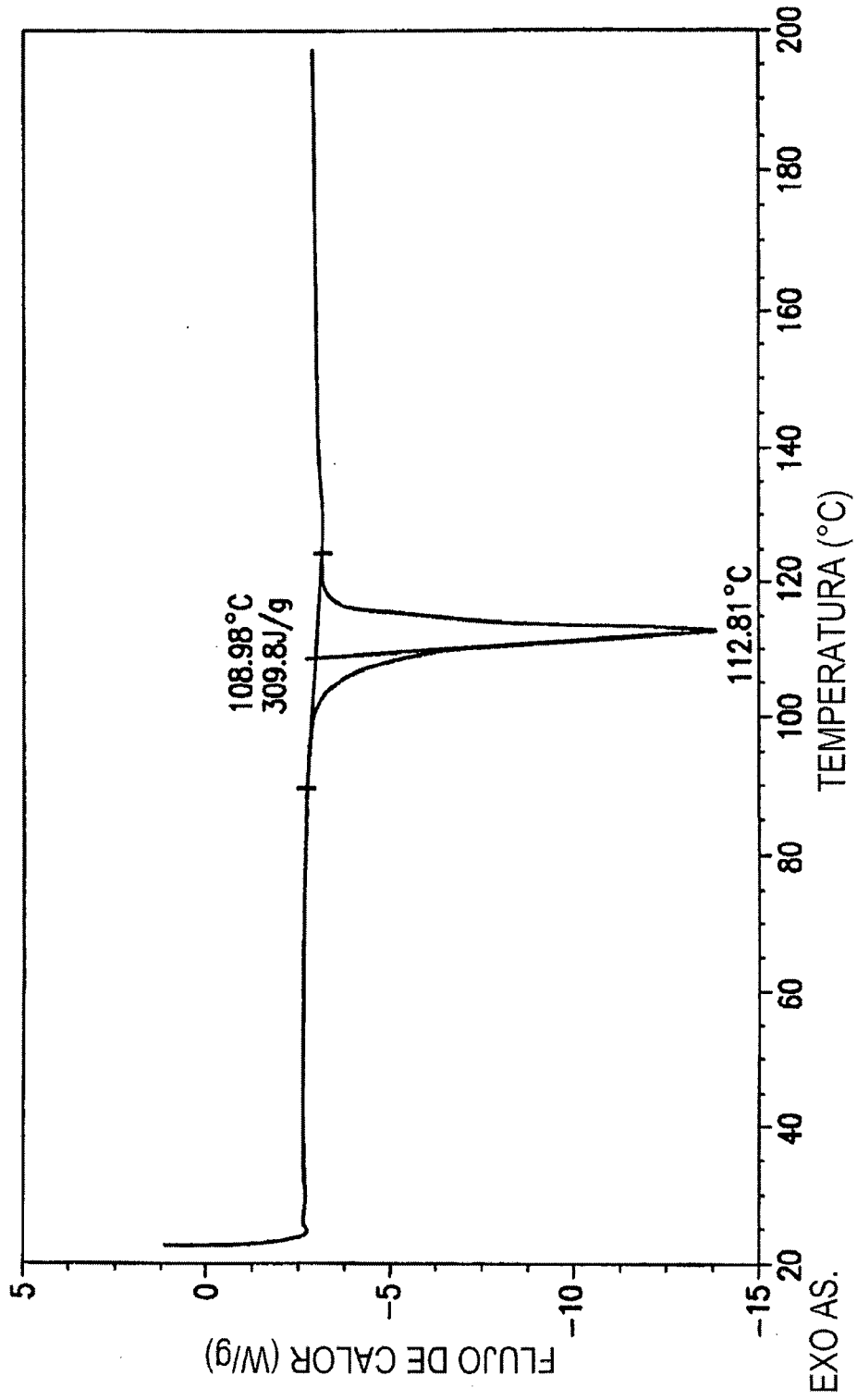


FIG.26

173

174

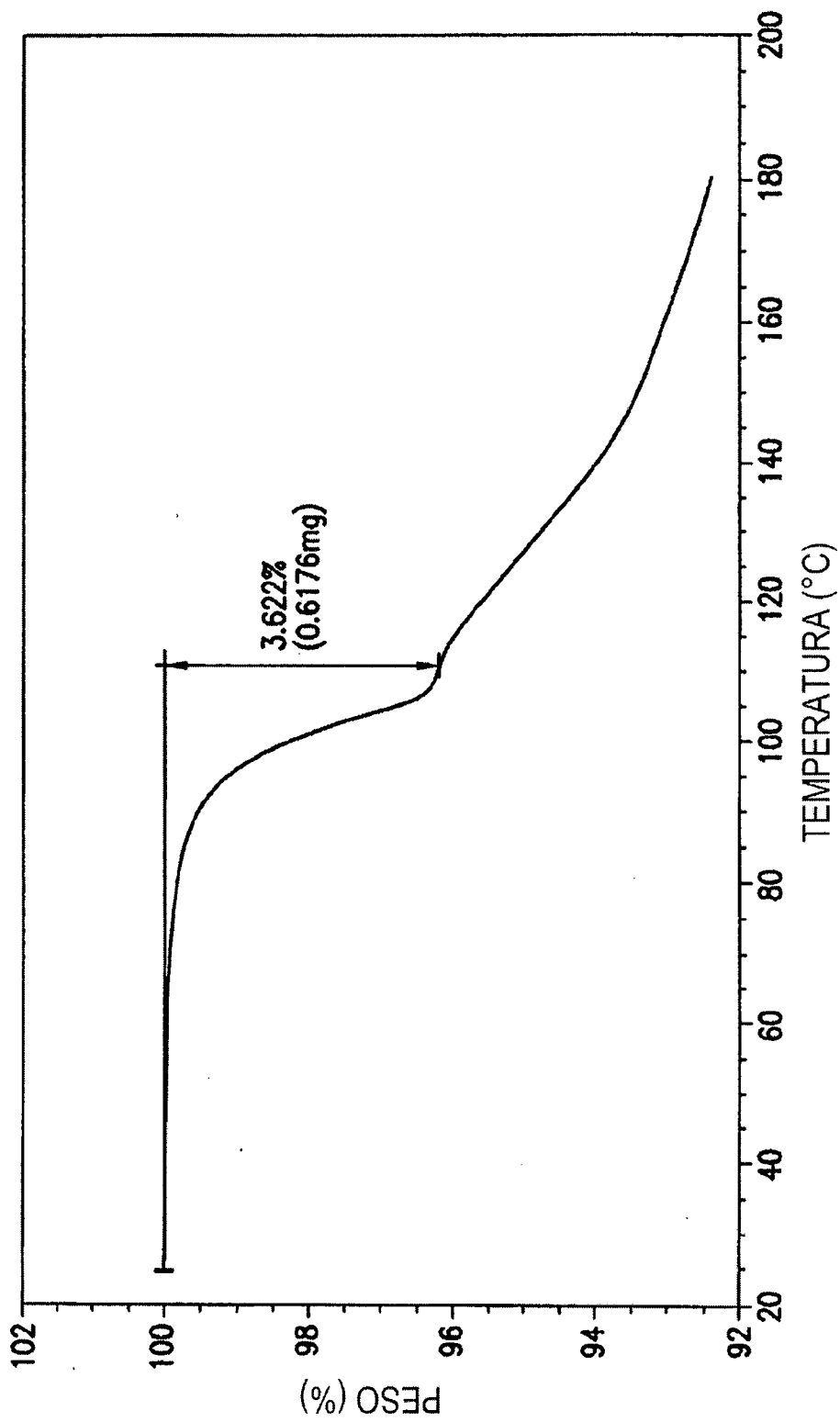


FIG.27

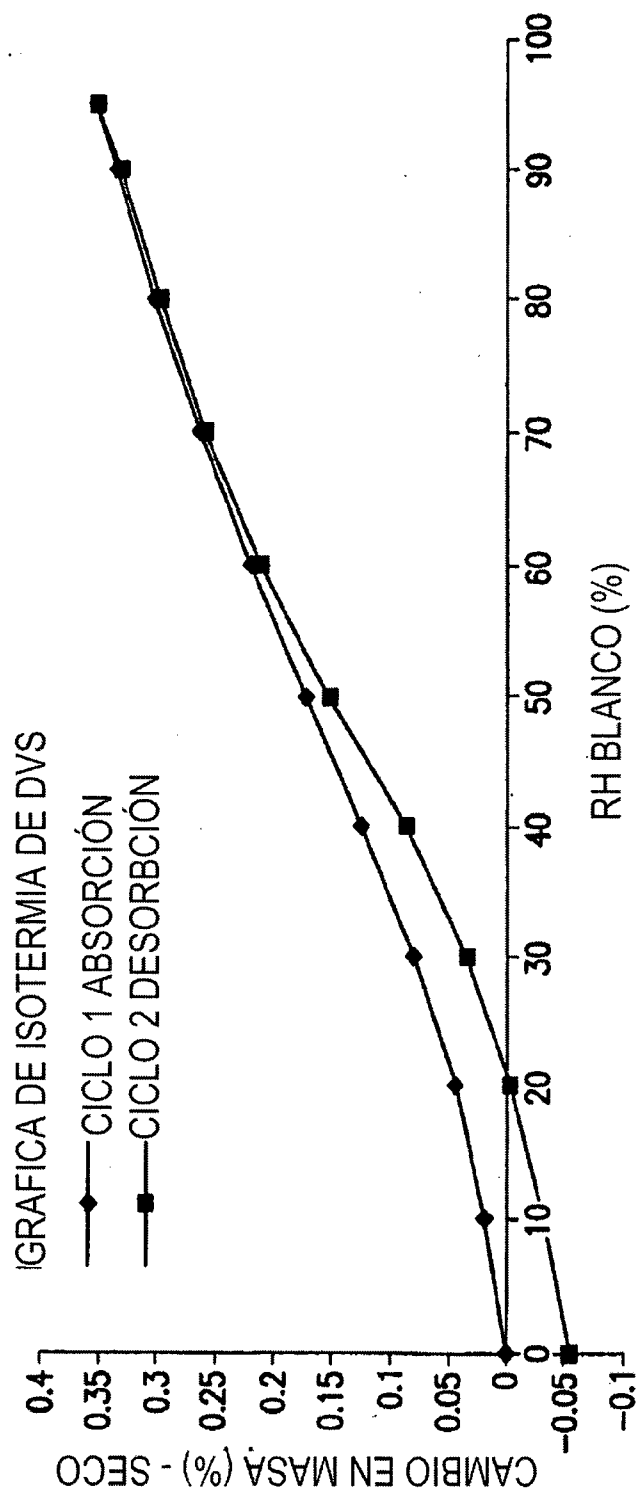


FIG.28

175

176

29/33

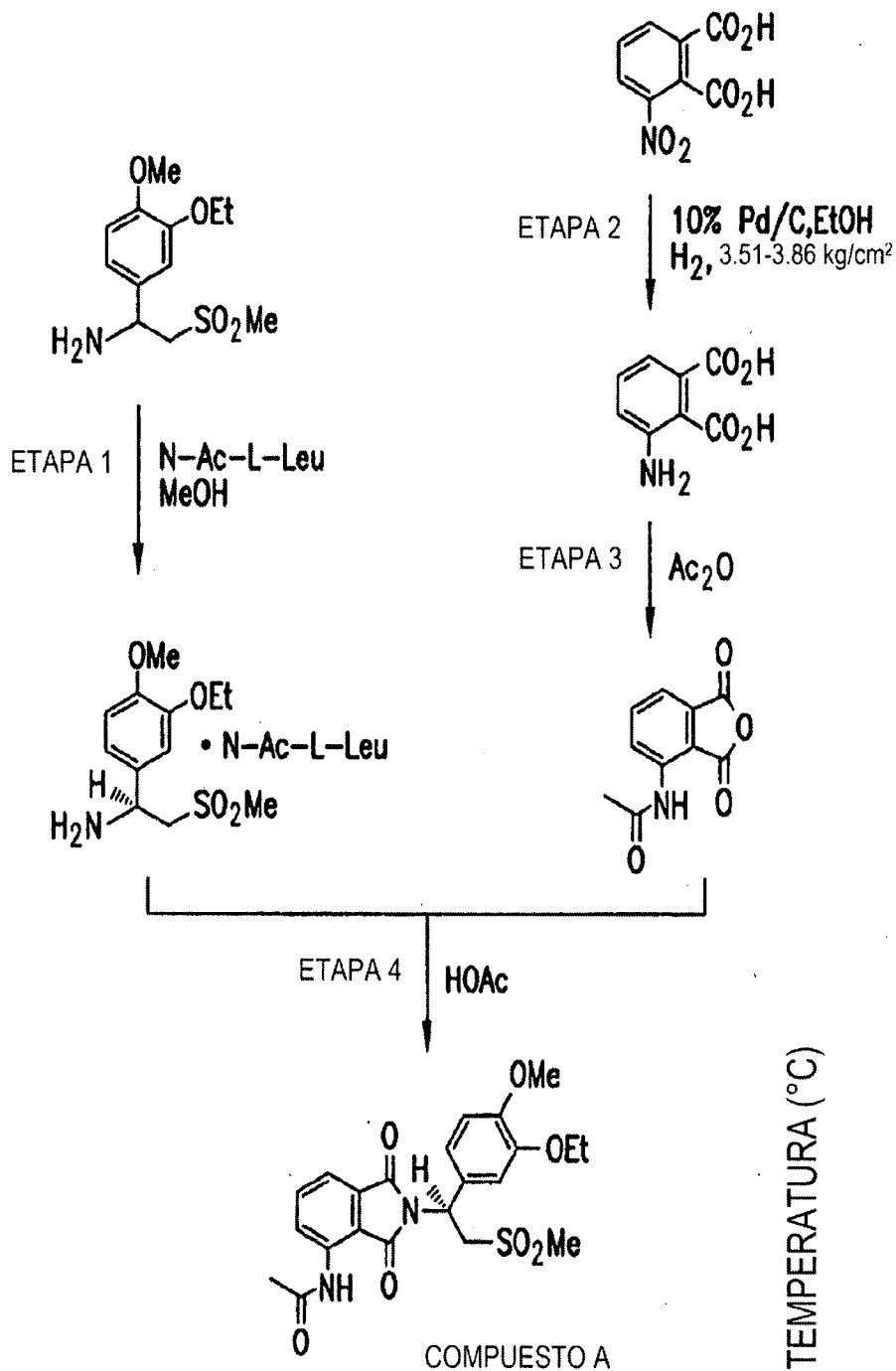


FIG.29

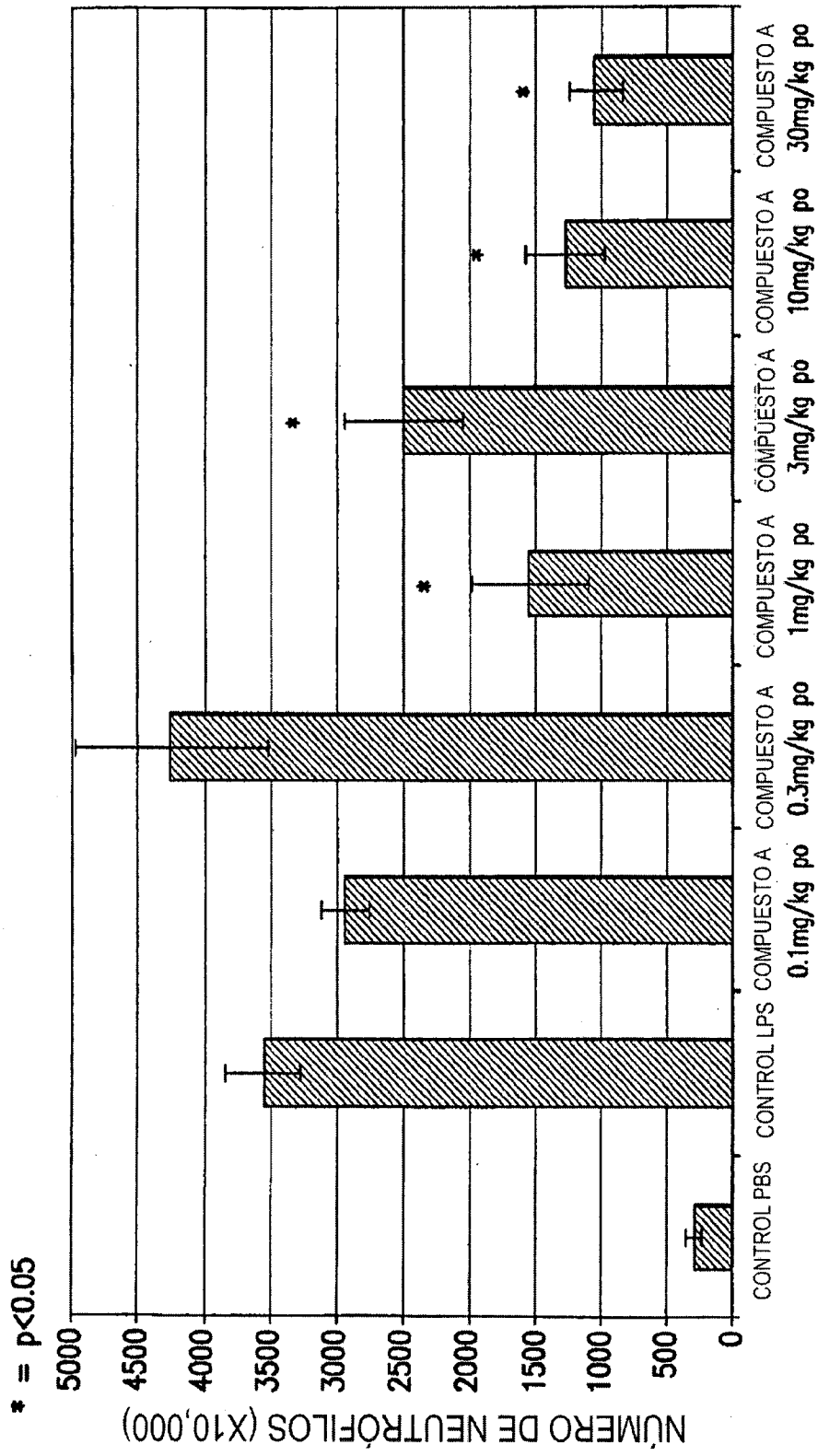


FIG.30

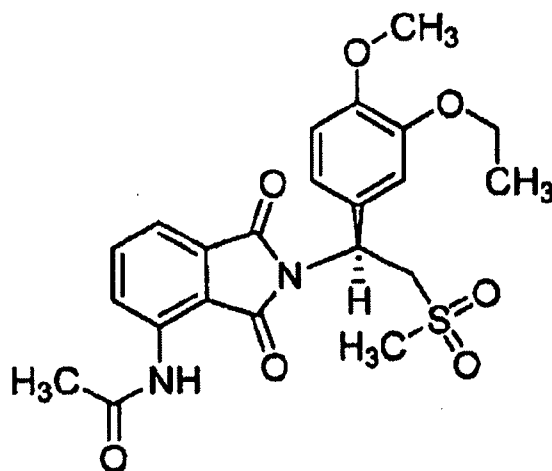
177

178

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
--	---

(21) No. De solicitud (22) Fecha de solicitud (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	(51) int. Cl: (71) Solicitante (s) CELGENE CORPORATION (72) Inventor (es) George W. MULLER - Peter H. SCHAFER - Hon-Wah MAN - Chuansheng GE - Jean XU (74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
(54) Título FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA, COMPOSICIONES DE LA MISMA Y USOS DE LA MISMA	
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>	
(85) Fecha limite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 027.03.2008 No. de solicitud PCT PCT/US2008/004021	(87) Publicación internacional Fecha Fecha (01/10/2009) No. Publicación WO 2009/120167 A1

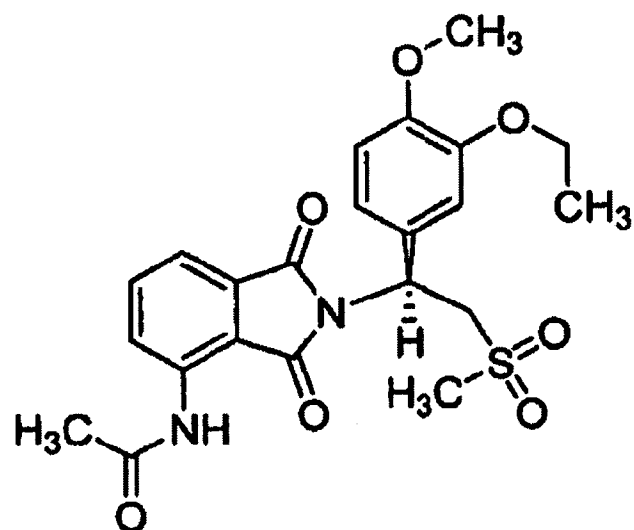
1.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I):



(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos C comprendiendo picos de aproximadamente 8.1, 15.2, 17.4, 23.6 y 25.1 grados 2θ.

4.- Una forma sólida comprendiendo el compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I):



(I),

que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 10.1, 13.5, 20.7 y 26.9 grados 2θ .

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132023- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 15:35:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

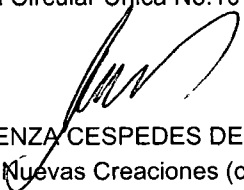
REFERENCIA	Radicación No.	10 132023
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004021
	Fecha inicio fase nacional	27/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14380

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 NOV. 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

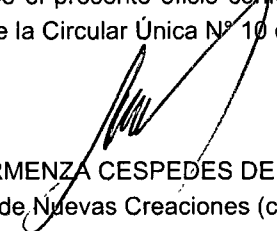
REFERENCIA	Radicación No.	10 132023
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004021
	Fecha inicio fase nacional	27/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

E 1 438 1

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

05 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11