



No. 13-237717- -00000-0000

Fecha: 2013-10-07 15:55:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

§



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

FORMAS SÓLIDAS SDE 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-

54. **TITULO** _____

PIPERIDIN-2,6-DIONA, Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y USOS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

CELGENE CORPORATION

DOMICILIO _____

SUMMIT, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-237717- -00000-0000 Fecha: 2013-10-07 15:55:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 121
--	--

AS. 125.589

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/028419	Fecha	09.03.2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/125438	Fecha	20.09.2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
FORMAS SÓLIDAS SDE 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLLN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA, Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
1. CELGENE CORPORATION				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN		86 Morris Avenue, 07901	No. TELÉFONO	
CIUDAD		Summit	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NJ	NACIONALIDAD O	US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
1. MULLER		George W.	US	
2. MAN		Hon-wah	US	
3. COHEN		Benjamin M.	US	
4. LI		Ying	CN	
5. XU		Jean	US	
6. LEONG		William W.	US	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
1. US	CA	Rancho Santa Fe	P.O. Box 3688, 92067	
2. US	NJ	Princeton	27 Grant Way, 08540	
3. US	NJ	Cranford	32 Hillcrest Ave., 07016	
4. US	NJ	Springfield	401 Briant Park Dr., 07081	
5. US	NJ	Warren	2 Cherry Tree Lane, 07059	
6. US	NJ	Westfield	342 Edgewood Ave., 07090	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492	
DIRECCIÓN	Calle 70A 4 41		No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD	Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS	CO		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/451,806	2011/03/11
2.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-58631	Fecha: 17.09.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 4-89		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 64		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 97-119		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/125438 A1

(43) International Publication Date
20 September 2012 (20.09.2012)

WIPO | PCT

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(74) Agents: INSOGNA, Anthony M. et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2012/028419

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
9 March 2012 (09.03.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/451,806 11 March 2011 (11.03.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CEL-GENE CORPORATION [US/US]; 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MULLER, George W. [US/US]; P.O. Box 3688, Rancho Santa Fe, CA 92067 (US). MAN, Hon-wah [US/US]; 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540 (US). COHEN, Benjamin M. [US/US]; 32 Hillcrest Ave., Cranford, NJ 07016 (US). LI, Ying [CN/US]; 401 Briant Park Dr., Springfield, NJ 07081 (US). XU, Jean [US/US]; 2 Cherry Tree Lane, Warren, NJ 07059 (US). LEONG, William W. [US/US]; 342 Edgewood Ave., Westfield, NJ 07090 (US).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SOLID FORMS OF 3-(5-AMINO-2-METHYL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-2,6-DIONE, AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES

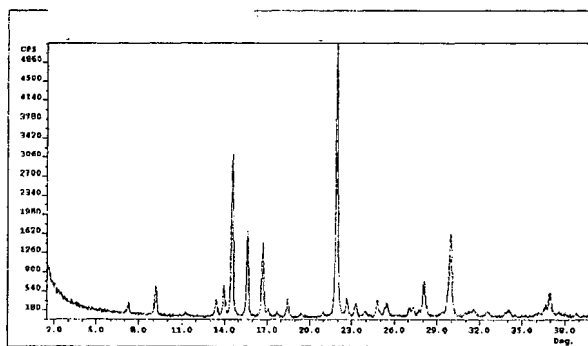


FIG. 1

(57) Abstract: Solid forms comprising 3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)- piperidine-2,6-dione, compositions comprising the solid forms, methods of making the solid forms and methods of their uses are disclosed

FORMAS SÓLIDAS SDE 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLLN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA, Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS

La presente solicitud reclama prioridad para la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/451,806, presentada el 11 de marzo de 2011, la totalidad de la cual se incorpora en la presente para referencia.

1. CAMPO

Se proporciona en la presente formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, composiciones farmacéuticas de la misma, y métodos de sus usos para el tratamiento de enfermedades o trastornos.

2. ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

2.1 PATOBIOLOGÍA DEL CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES

El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anormales derivadas a partir de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o propagación linfática o transmitida por la sangre de células malignas a los nódulos linfáticos regionales y a los sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con cambios pre-neoplásicos menores, los cuales bajo ciertas condiciones pueden progresar a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar por clonación y desarrollar una capacidad incrementada para la invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en donde las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3a ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres los cuales se describen en detalle en la literatura médica. Ejemplos incluyen cánceres del pulmón, colon, recto, próstata, de mama, cerebro, e intestino. La incidencia de cáncer sigue en ascenso a medida que envejece la población en general, cuando se desarrollan nuevos cánceres, y cuando crecen poblaciones susceptibles (por ejemplo, gente infectada con SIDA o expuesta excesivamente a la luz del sol). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres sanguíneos (por ejemplo, mieloma múltiple), pocas opciones de tratamiento están disponibles, especialmente cuando la quimioterapia

convencional falla y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una demanda tremenda para nuevos métodos y composiciones que pueden utilizarse para tratar pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres se asocian con nueva formación de vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumor se han dilucidado. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y TNF- α . Alternativamente, células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y el rompimiento subsecuente de la matriz extracelular donde algunas citocinas se almacenan (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis además puede inducirse indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (en particular macrófagos) y su liberación subsecuente de citocinas angiogénicas (por ejemplo, TNF- α , b-FGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos además se asocian con, o se caracterizan por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis mejorada o no regulada se ha implicado en un número de enfermedades y padecimientos médicos que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neurovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de tales enfermedades y padecimientos incluyen, pero no se limitan a, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, artritis y vitreorretinopatía proliferativa.

En consecuencia, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo TNF- α , pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y padecimientos.

2.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE CÁNCER

La terapia actual de cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento por radiación para erradicar células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein

y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia de cáncer además podría implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos procedimientos pueden plantear inconvenientes importantes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede contraindicarse debido a la salud de un paciente o no puede aceptarse por el paciente. Además, la cirugía no puede remover completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación sólo es efectiva cuando el tejido neoplásico muestra una alta sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación a menudo además puede provocar efectos secundarios serios. La terapia hormonal raramente se proporciona como un agente simple. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, a menudo se utiliza para evitar o retrasar la recurrencia de cáncer después que otros tratamientos han removido la mayoría de células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias se limitan en número y pueden producir efectos secundarios tales como salpullido o inflamación, síntomas similares a gripa, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas en el tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento de cáncer. La mayoría de quimioterapéuticos para cáncer actúa al inhibir la síntesis de ADN, ya sea al inhibir directa o indirectamente la biosíntesis de los precursores de desoxirribonucleótido trifosfato, para evitar la replicación del ADN y división celular simultánea. Gilman *et al*, *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

Debido a la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Aunque todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos incluyendo náusea severa, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, aún con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. En efecto, aquellas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento a menudo prueban ser resistentes a otros fármacos, aún si aquellos agentes actúan por mecanismos diferentes de aquellos fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina como resistencia a fármaco pleiotrópico o

a múltiples fármacos. Debido a la resistencia al fármaco, muchos cánceres prueban o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o padecimientos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada además son difíciles de tratar. Sin embargo, algunos compuestos tales como protamina, heparina y esteroides se han propuesto para ser útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297:307 (1982); Folkman *et al.*, *Science* 221:719 (1983); y Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,001,116 y 4,994,443.

Aún, Existe una necesidad significativa para métodos efectivos y seguros de tratar, evitar y manejar el cáncer y otras enfermedades y padecimientos, incluida para las enfermedades que son refractarios a los tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras que reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

2.3 FORMAS SÓLIDAS

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

Ya sea que las formas sólidas cristalinas o amorfas potenciales de un compuesto farmacéutico incluyan sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los Sólidos de un sólo componente consisten esencialmente del compuesto farmacéutico en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede

potencialmente surgir, por ejemplo, del fenómeno de polimorfismo, en donde las disposiciones múltiples tridimensionales existen para un compuesto farmacéutico particular (véase, por ejemplo, S. R. Byrn *et al*, Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de estudiar polimorfos se destacó por el caso del Ritonavir, un inhibidor de proteasa HIV que se formuló como cápsulas de gelatina suave. Aproximadamente dos años después, el producto se lanzó, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación necesitó el retiro del producto del mercado hasta que una formulación más consistente pudiera desarrollarse (véase S. R. Chemburkar *et al*, *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

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

Se proporcionan en la presente modalidades que se dirigen a una necesidad para las formas sólidas de 3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona ("Compuesto A"). El Compuesto A se describió en La Patente de los Estados Unidos No. 7,635,700, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

3. COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta descripción se relaciona con métodos de tratar enfermedades y trastornos utilizando una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los

mismos.

Se proporcionan en la presente formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, la forma sólida es la Forma A cristalina. En otra modalidad, la forma sólida es la Forma B cristalina. En aún otra modalidad, la forma sólida es la Forma C cristalina. En aún otra modalidad, la forma sólida es la Forma D. En aún otra modalidad, la forma sólida es la Forma E cristalina. En aún otra modalidad, la forma sólida es la Forma F cristalina. En aún otra modalidad, la forma sólida es una forma sólida de una sal de clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. En incluso otra modalidad, la forma sólida es la Forma A1 cristalina.

Además se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas, formas de dosificación de una sola unidad, regímenes de dosificación, y kits, que comprenden una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan en la presente métodos de tratamiento y manejo de diversas enfermedades o trastornos, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además se proporcionan en la presente métodos de prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente una cantidad profilácticamente efectiva de una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas de cristal de un sólo componente de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas de cristal de múltiples componentes de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, incluyendo, pero no limitado a, sales, co-cristales y/o solvatos (incluyendo hidratos) que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-

il)-piperidin-2,6-diona. En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas amorfas de un sólo componente de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. En ciertas modalidades, las formas sólidas son formas amorfas de múltiples componentes de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. Sin pretender limitarse por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas proporcionadas en la presente tienen propiedades físicas y/o químicas ventajosas particulares que los hacen útiles, por ejemplo, para la fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento, mientras que además se procesan las propiedades biológicas particularmente ventajosas, tales como, por ejemplo, biodisponibilidad y/o actividad biológica.

En ciertas modalidades, las formas sólidas proporcionadas en la presente incluyen formas sólidas que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, incluyendo, pero no limitadas a, formas sólidas de un sólo componente y de múltiples componentes que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. En ciertas modalidades, las formas sólidas proporcionadas en la presente incluyen sales, polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), y co-cristales que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. Ciertas modalidades en la presente proporcionan métodos de elaborar, aislar y/o caracterizar las formas sólidas proporcionadas en la presente.

Se proporcionan en la presente las formas sólidas útiles como ingredientes farmacéuticos activos para la preparación de formulaciones para su uso en pacientes. Por lo tanto, las modalidades en la presente abarcan el uso de estas formas sólidas como un producto de fármaco final. Ciertas modalidades proporcionan formas sólidas útiles en elaborar formas de dosificación final con propiedades mejoradas, por ejemplo, propiedades de flujo de polvo, propiedades de compactación, propiedades de formación de tabletas, propiedades de estabilidad, y propiedades de compatibilidad del excipiente, entre otras, que son necesarias para la fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento de productos de fármaco finales.

Ciertas modalidades en la presente proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de un sólo componente, una forma cristalina de múltiples componentes, una forma amorfa de un sólo componente y/o una forma amorfa de múltiples componentes que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona y un diluyente farmacéuticamente aceptable, excipiente o portador. Se proporcionan en la

presente las formas sólidas y los productos de fármaco finales útiles, por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de enfermedades y trastornos proporcionados en la presente.

3.1. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

La FIGURA 2 proporciona un esquema de Calorimetría por Barrido Diferencial ("DSC") de la Forma A de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La FIGURA 19 proporciona un esquema DSC de la Forma A1 del clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

La FIGURA 20 proporciona un esquema TGA de la Forma A1 del clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

La FIGURA 21 proporciona un esquema de la Sorción de Vapor Dinámico ("DVS") de la Forma A1 del clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

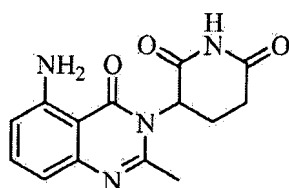
La FIGURA 22 es una imagen microscópica de los cristales de la Forma A1 del clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

La FIGURA 23 representa las interconversiones entre diversas formas sólidas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

3.2. DEFINICIONES

Como se utiliza en la presente, el término "Compuesto A" se refiere a 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. El espectro ^1H NMR del Compuesto A es sustancialmente como sigue: δ (DMSO- d_6): 2.10-2.17 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 6, 11$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H). El espectro ^{13}C NMR del Compuesto A es sustancialmente como sigue: δ (DMSO- d_6): 20.98, 23.14, 30.52, 55.92, 104.15, 110.48, 111.37, 134.92, 148.17, 150.55, 153.62, 162.59, 169.65, 172.57.

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



Como se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, en particular un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxica farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

Como se utiliza en la presente, el término "efectos adversos" incluyen, pero no se limitan a toxicidades gastrointestinal, renal y hepática, leucopenia, incrementos en los tiempos de sangrado debidos a, por ejemplo, trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náuseas, vómito, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extra-piramidales, acatisia, cardiotoxicidad incluyendo perturbaciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina, y niveles enzimáticos elevados de suero en hígado. El término "toxicidades gastrointestinales" incluye, pero no se limita a, ulceraciones y erosiones gástrica e intestinal. El término "toxicidades renales" incluye, pero no se limita a, tales padecimientos como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otro modo, las frases "reducir o evitar efectos adversos" y "reduciendo o evitando efectos adversos" significan la reducción de la severidad de uno o más efectos adversos como se definen en la presente.

Debe observarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esta estructura, la estructura representada se acuerda a la de mayor peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas negritas o punteadas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse para abarcar todos los estereoisómeros de ésta.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, los términos "forma sólida" y términos relacionados se refieren a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, el término "forma sólida" y términos relacionados, cuando se utilizan en la presente para referirse al Compuesto A, se refieren a una forma física que comprende el Compuesto A que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, o mezclas de las mismas. En

modalidades particulares, las formas sólidas pueden ser cristales líquidos. Una forma sólida “de un sólo componente” que comprende el Compuesto A consiste esencialmente del Compuesto A. Una forma sólida “de múltiples componentes” que comprende el Compuesto A comprende una cantidad significativa de una o más especies adicionales, tales como iones y/o moléculas, dentro de una forma sólida. En ciertas modalidades, una forma sólida “de múltiples componentes” que comprende el Compuesto A comprende una sal de clorhidrato del Compuesto A. Por ejemplo, en modalidades particulares, una forma sólida cristalina de múltiples componentes que comprende el Compuesto A comprende además una o más especies de enlaces no covalentes en posiciones regulares en la red cristalina. Las formas sólidas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A incluyen co-cristales, solvatos (por ejemplo, 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 sólo 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 las mismas.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, el término “cristalino” y términos relacionados utilizados en la presente, cuando se utilizan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique de otro modo, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino como se determinó por la difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21rd edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23a ed., 1843-1844 (1995).

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, el término “formas de cristal”, “formas cristalinas” y términos relacionados en la presente se refieren a formas sólidas que son cristalinas.

Las formas de cristal incluyen formas de cristal de un sólo componente y formas de cristal de múltiples componentes, e incluyen, pero no se limitan a, sales (por ejemplo, una sal de clorhidrato), polimorfos, solvatos, hidratos, y/u otros complejos moleculares. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una

sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal en una base en peso. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser de aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, los términos "polimorfos", "formas polimórficas" y términos relacionados en la presente, se refieren a dos o más formas de cristal que consisten esencialmente de la misma molécula, moléculas, y/o iones. Al igual que formas de cristal diferentes, polimorfos diferentes pueden tener propiedades físicas diferentes tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectro de vibración, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), e índice de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar a partir de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de tal modo que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se comprende de un polimorfo que entonces se comprende de otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, tabletas que se desmoronan en el almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte a un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, tabletas de un polimorfo que son más susceptibles al rompimiento en alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones en estado sólido pueden resultar en la carencia de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, un polimorfo puede ser más probable de formar solvatos o puede ser difícil de filtrarse y lavarse libre de impurezas, y la forma de las partículas y distribución de tamaños puede ser diferente entre los polimorfos).

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, los términos "solvato" y "solvatado", se refieren a una forma de cristal 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 de cristal para una composición de solvato en particular. De forma similar, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de hidrato en particular. El término "solvato desolvatado", como se utiliza en la presente, se refiere a una forma de cristal de una sustancia que puede prepararse al remover el solvente a partir de un solvato.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, el término "amorfa", "forma amorfa", y términos relacionados utilizados en la presente, significan que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalina como se determina por difracción de rayos X. En particular, el término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de un orden cristalino de largo alcance. En ciertas modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede ser sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas de cristal. 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 de otras formas amorfas y/o formas de cristal en 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 es de aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

Las técnicas para caracterizar formas de cristal y formas amorfas incluyen, pero no se limitan a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría por barrido diferencial (DSC), Difractometría de polvo por Rayos X (XRPD), difractometría por rayos X para un sólo cristal, espectroscopia de vibración, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y de Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) en estado sólido y solución, microscopia óptica, microscopia óptica en estado caliente, microscopia de barrido electrónico (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área de superficie, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental, y análisis de Karl Fischer. Los parámetros característicos de la unidad celular pueden determinarse utilizando una o más técnicas tales como, pero sin limitarse a, Difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo la difracción de un sólo cristal y la difracción de polvo. Las técnicas útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen refinamiento

de perfil, tal como refinamiento Rietveld, que puede utilizarse, por ejemplo, para analizar los picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen la indexación de la célula unitaria, que permite al experimentado en la técnica determinar los parámetros de la célula unitaria a partir de una muestra que comprende polvo cristalino.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, los términos “cercano a” y “aproximadamente”, cuando se utilizan junto con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura específica o intervalo de temperatura, tal como, por ejemplo, que describe un evento térmico DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, fusión, deshidratación, desolvatación o eventos de transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de la temperatura o humedad; un contenido de solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición pico, tal como, por ejemplo, en el análisis por espectroscopia IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse a un grado considerado razonable para aquel con experiencia ordinaria en la técnica mientras que todavía describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en modalidades particulares, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilizan en este contexto y a menos que se especifique de otro modo, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, o 0.25% del valor mencionado o intervalo de valores.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, una muestra que comprende una forma de cristal particular o forma amorfa que es “sustancialmente pura”, por ejemplo, sustancialmente libre de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, 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 una o más de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, una muestra o composición que es “sustancialmente libre” de una o más de otras formas sólidas y/u 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 una o más de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o disminución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con tal enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “evitar”, “prevenir” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. En ciertas modalidades, los términos se refieren al tratamiento con o la administración de un compuesto proporcionado en la presente, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, en particular a pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en la presente. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas modalidades. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recurrentes además son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término “prevención” puede utilizarse de forma intercambiable con el término “tratamiento profiláctico.”

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, los términos “manejar”, “maneando” y “manejo” se mencionan para prevenir o alentar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. A menudo, los efectos benéficos que un paciente deriva a partir de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término “manejar” abarca tratar un paciente que ha sufrido de la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad

suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, sola o en combinación con otras terapias, que proporciona 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 global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, sola o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición" como se utiliza en la presente se pretende para abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o portador puede ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial al receptor del mismo.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción se relaciona con formas sólidas del Compuesto A, que es 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, y estereoisómeros del mismo, y sales, solvatos, hidratos, co-cristales, clatratos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como métodos de uso, y composiciones que comprenden, una forma sólida del Compuesto A o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, la presente descripción abarca el uso *in vitro* e *in vivo* de una forma sólida del Compuesto A, y la incorporación de una forma sólida del Compuesto A en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de una sola unidad útiles en el tratamiento

y prevención de una variedad de enfermedades y trastornos.

4.1. FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO A

En una modalidad, se proporcionan en la presente formas sólidas del Compuesto A o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El Compuesto A se prepara fácilmente utilizando los métodos como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,635,700, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Las formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyen formas de un sólo componente y de múltiples componentes, incluyendo formas de cristal y formas amorfas, e incluyendo, pero no limitado a, sales, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristales y clatratos. Modalidades particulares en la presente proporcionan formas sólidas amorfas de un solo componente del Compuesto A. Modalidades particulares en la presente proporcionan formas sólidas cristalinas de un solo componente del Compuesto A. Modalidades particulares en la presente proporcionan formas sólidas amorfas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Modalidades particulares en la presente proporcionan formas sólidas cristalinas de múltiples componentes que comprenden el Compuesto A. Las formas sólidas de múltiples componentes proporcionadas en la presente incluyen formas sólidas que pueden describirse por los términos de 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 técnicas conocidas en el arte, incluyendo calentamiento, enfriamiento, secado por congelación, liofilización, enfriar bruscamente la fusión, evaporación rápida del solvente, evaporación lenta del solvente, recristalización del solvente, adición de antisolvente, recristalización de la suspensión, cristalización de la masa fundida, desolvatación, recristalización en espacios confinados tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o plantillas tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, contador de moléculas de co-cristal, desolvatación, deshidratación, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, exposición al solvente y/o agua, secado, incluyendo, por ejemplo, secado al vacío, difusión de vapor, sublimación, trituración (incluyendo,

por ejemplo, crio-trituración, trituración del solvente por goteo o trituración asistida por líquido), precipitación inducida por sonicación, precipitación inducida por ultrasonido, precipitación inducida por láser y precipitación a partir de un fluido superficial. El tamaño de partícula de las formas sólidas resultantes, que pueden variar, (por ejemplo, de dimensiones de nanómetros a dimensiones de milímetros), puede controlarse, por ejemplo, al hacer variar las condiciones de cristalización, tales como, por ejemplo, el índice de cristalización y/o el sistema del solvente de cristalización, o por técnicas de reducción del tamaño de partícula, por ejemplo, trituración, molienda, micronización o ultrasonido.

Mientras que no pretende limitarse por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad e índice de disolución, apropiadas para formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Por otra parte, mientras que no se desea limitarse por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (por ejemplo, densidad, capacidad de compresión, dureza, morfología, escisión, adherencia, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física, y estabilidad química) que afectan los procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezclado, formación de tabletas, capacidad de flujo, disolución, formulación, y liofilización) que hacen ciertas formas sólidas adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades pueden determinarse utilizando técnicas de química analítica particulares, incluyendo técnicas analíticas en estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopia, espectroscopia y análisis térmico), como se describe en la presente y se conoce en la técnica.

Ciertas modalidades en la presente proporcionan composiciones que comprenden una o más de las formas sólidas. Ciertas modalidades proporcionan composiciones de una o más formas sólidas en combinación con otros ingredientes activos. Ciertas modalidades proporcionan métodos de utilizar estas composiciones en el tratamiento, prevención o manejo de enfermedades y trastornos incluyendo, pero no limitado a, las enfermedades y trastornos proporcionados en la presente.

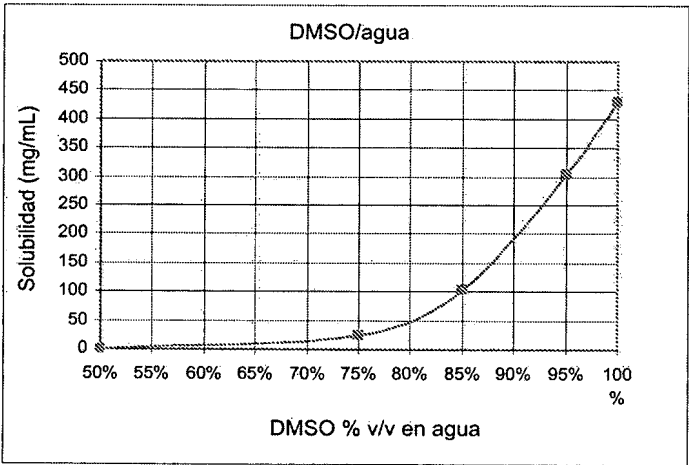
Las formas sólidas proporcionadas en la presente además pueden comprender proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos en el Compuesto A. Por ejemplo, el compuesto puede ser radiomarcado con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) azufre

35 (³⁵S), o carbono 14 (¹⁴C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos de cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de enlace, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas del Compuesto A, si son radioactivas o no, se pretenden para abarcarse dentro del alcance de las modalidades proporcionadas en la presente.

4.1.1. FORMA A DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan Forma A cristalina del Compuesto A. la Forma A puede cristalizarse a partir de DMSO:agua a temperatura ambiente, al disolver el Compuesto A en 95:5 DMSO:agua (v:v) y cristalizar al agregar agua para alcanzar 50:50 DMSO:agua (v:v). Un tamiz amplio de solventes resulta en la selección de DMSO:agua, con el agua siendo el antisolvente. La Tabla 1 muestra la solubilidad de la Forma A en DMSO:agua como la cantidad relativa de DMSO que se incrementa.

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



En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de polvo con difracción de Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma A del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 1. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o trece de las siguientes posiciones aproximadas: 9.2, 13.4, 14.0, 14.6, 15.6, 16.7, 18.5, 21.9, 22.7, 24.8, 28.1, 30.0 y 37.0 grados 2θ. En una modalidad, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados

en las siguientes posiciones aproximadas: 14.6, 15.6, 16.7, 21.9 y 30.0, grados 2 θ . En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 1. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma A proporcionada en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo para la Forma A del Compuesto A se muestra en la FIGURA 2. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 282°C. En ciertas modalidades, un esquema DSC característico de la Forma A además comprende uno o más eventos adicionales, tales como, por ejemplo, un evento endotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 145°C, y/o un evento exotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 161°C. Un esquema TGA representativo para la Forma A del Compuesto A se muestra en la FIGURA 3. En ciertas modalidades, la Forma A se caracteriza por un Esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, o menos de aproximadamente 6%, por ejemplo, de aproximadamente 5.9%, de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 40°C a aproximadamente 110°C. En una modalidad, la Forma A se caracteriza por un Esquema TGA que comprende a pérdida de masa de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 % de la masa total de la muestra después de calentar de aproximadamente 40°C a aproximadamente 110°C. En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A contiene ya sea agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, el evento de pérdida de masa TGA comprende la pérdida de agua. En ciertas modalidades, la Forma A se solvata. En ciertas modalidades, la Forma A está monohidratada. En ciertas modalidades, la red cristalina de la Forma A comprende aproximadamente un equivalente molar de agua por mol del Compuesto A.

En ciertas modalidades, después de la deshidratación la Forma A se convierte a la Forma D del Compuesto A. En una modalidad, la Forma A se convierte a la Forma D del Compuesto A cuando se seca en aproximadamente 55°C durante 3 días. La Forma A del Compuesto A puede prepararse a partir de la Forma D al suspender la Forma D en agua a 22°C ó 50°C durante la noche.

En una modalidad, la Forma A del Compuesto A es física y químicamente estable a 40°C durante 5 días en vacío. En otra modalidad, la Forma A del Compuesto A es física y químicamente estable a 40°C durante 4 días bajo atmósfera de nitrógeno.

En ciertas modalidades, la Forma A del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. En ciertas modalidades, cuando la humedad relativa ("HR") se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% HR, la Forma A muestra un cambio de masa que oscila de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4% de la masa de inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR.

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

4.1.2. FORMA B DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma B cristalina del Compuesto A.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solvente que comprenden acetona, acetonitrilo, metanol, y mezclas de las mismas. En ciertas modalidades, la Forma B puede obtenerse utilizando un proceso de recristalización de la suspensión. En ciertas modalidades, la Forma B se obtiene utilizando un proceso de recristalización de la suspensión en acetona,

acetonitrilo, metanol, o mezclas de las mismas en aproximadamente 50°C.

En ciertas modalidades, la Forma B de Compuesto A puede caracterizarse por análisis de polvo por difracción de Rayos X. un patrón XRPD representativo de la Forma B del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 4. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por Picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince o dieciséis de las siguientes posiciones aproximadas: 10.6, 11.4, 12.6, 13.7, 14.7, 19.1, 20.3, 20.9, 21.2, 22.9, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 29.5 y 33.8 grados 2 θ . En una modalidad, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por Picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 10.6, 14.7, 19.1 y 25.9 grados 2 θ . En ciertas modalidades, la Forma B de Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 4. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma B proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIGURA 5. En ciertas modalidades, la Forma B se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico, con un inicio de temperatura de aproximadamente 279°C. Un esquema TGA representativo para la Forma B del Compuesto A se muestra en la FIGURA 6. En ciertas modalidades, la Forma B se caracteriza por un esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, menos de aproximadamente 0.1%, o menos de 0.05% de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C. En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de ya sea agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma B es anhidra. En ciertas modalidades, la Forma B no se solvata.

En ciertas modalidades, la Forma B del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. En ciertas modalidades, cuando la HR se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de HR, la Forma B muestra un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, o menos de aproximadamente 0.2%, por ejemplo, de aproximadamente 0.1%, de la masa de

inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR. En ciertas modalidades, la Forma B sustancialmente no es higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón XRPD del material de la Forma B sustancialmente no cambia después del análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma B es estable con respecto a la humedad.

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

4.1.3. FORMA C DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma C cristalina del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos solventes, incluyendo, pero no limitada a, sistemas de solvente que comprenden acetato de etilo, etanol, 2-propanol, metiletilcetona, *n*-butanol, tetrahidrofurano, y mezclas que comprenden dos o más de los mismos. En ciertas modalidades, la Forma C puede obtenerse utilizando un proceso de recristalización de la suspensión. En ciertas modalidades, la Forma C se obtiene utilizando un proceso de recristalización de la suspensión en acetato de etilo, etanol, 2-propanol, metiletilcetona, *n*-butanol, tetrahidrofurano, o mezclas que comprenden dos o más de los mismos, en aproximadamente 50°C.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo por Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma C del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 7. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u

once de las siguientes posiciones aproximadas: 10.8, 11.9, 15.1, 18.8, 19.2, 19.3, 22.0, 24.9, 25.1, 26.6 y 29.2 grados 2θ . En una modalidad, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 10.8, 15.1, 25.1 y 26.6 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 7. En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma C proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo por la Forma C del Compuesto A se muestra en la FIGURA 8. En ciertas modalidades, la Forma C se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 281°C . Un esquema TGA representativo para la Forma C del Compuesto A se muestra en la FIGURA 9. En ciertas modalidades, la Forma C se caracteriza por un esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, o menos de aproximadamente 0.1%, por ejemplo, de aproximadamente 0.07%, de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C . En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de ya sea agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma C es anhidra. En ciertas modalidades, la Forma C no se solvata.

En ciertas modalidades, la Forma C del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. En ciertas modalidades, cuando la HR se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de HR, la Forma C muestra un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, o menos de aproximadamente 0.2%, por ejemplo, de aproximadamente 0.17%, de la masa de inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR. En ciertas modalidades, la Forma C sustancialmente no es higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón XRPD del material de la Forma C sustancialmente no cambia después del análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma C es estable con respecto a la humedad.

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma C del

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

4.1.4. FORMA D DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma D del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede obtenerse al secar la Forma A del Compuesto A en un horno. En ciertas modalidades, la Forma D se obtiene al secar la Forma A en un horno en aproximadamente 70°C.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo por Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma D del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 10. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 10. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece o catorce de las siguientes posiciones aproximadas: 10.6, 14.0, 14.6, 15.7, 16.3, 16.7, 18.8, 21.7, 21.9, 24.8, 25.1, 25.8, 28.1 y 28.6 grados 2 θ . En una modalidad, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 16.7, 21.7, 21.9 y 25.8 grados 2 θ . En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma D proporcionada en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo de la Forma

D del Compuesto A se muestra en la FIGURA 11. En ciertas modalidades, la Forma D se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 283°C. En ciertas modalidades, un esquema DSC característico de la Forma D además comprende un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento endotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 114°C. Un esquema TGA representativo para la Forma D del Compuesto A se muestra en la FIGURA 12. En ciertas modalidades, la Forma D se caracteriza por un esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 6%, menos de aproximadamente 4%, por ejemplo, de aproximadamente 3%, de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C. En ciertas modalidades, el evento de pérdida de masa TGA comprende la pérdida de agua. En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A se solvata. En ciertas modalidades, Forma D se hidrata.

En ciertas modalidades, la Forma D del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. En ciertas modalidades, cuando la HR se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de HR, la Forma D muestra un cambio de masa de menos de aproximadamente 5%, por ejemplo, de aproximadamente 4%, de la masa de inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR.

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

4.1.5. FORMA E DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la forma de cristal de la Forma E del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma E de Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solvente que comprenden acetonitrilo o isopropanol, y mezclas de las mismas. En ciertas modalidades, la Forma E puede obtenerse utilizando un proceso de recristalización de la suspensión. En ciertas modalidades, la Forma E puede obtenerse utilizando un proceso de recristalización de la suspensión a temperatura ambiente. La Forma E además puede obtenerse por un proceso de recristalización antisolvente al disolver el Compuesto A en DMF o NMP y agregar agua rápidamente como el antisolvente.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo por Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma E del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 13. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o trece de las siguientes posiciones aproximadas: 7.3, 9.3, 12.2, 14.0, 14.6, 15.7, 16.8, 21.0, 22.0, 22.7, 29.4, 30.0 y 37.0 grados 2θ . En una modalidad, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 7.3, 14.6, 22.0, 30.0 y 37.0 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 13. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma E proporcionada en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo de la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIGURA 14. En ciertas modalidades, la Forma E se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 279°C. En ciertas modalidades, un esquema DSC característico de la Forma E además comprende un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento endotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 146°C. Un esquema TGA representativo para la Forma E del Compuesto A se muestra en la FIGURA 15. En ciertas modalidades, la Forma E se caracteriza por un esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 10%, menos de

aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 6%, por ejemplo, de aproximadamente 5.97%, de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C. En ciertas modalidades, el evento TGA de pérdida de masa comprende la pérdida de agua. En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A se solvata. En ciertas modalidades, la Forma E se hidrata.

En ciertas modalidades, la Forma E del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. En ciertas modalidades, cuando la HR se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de HR, la Forma E muestra un cambio de masa de menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.5%, por ejemplo, de aproximadamente 0.4%, de la masa de inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR. En ciertas modalidades, la Forma E no es higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón XRPD del material de la Forma E sustancialmente no cambia después del análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma E es estable con respecto a la humedad.

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

4.1.6. FORMA F DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la forma de cristal de la Forma F del Compuesto A. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede obtenerse a partir de diversos solventes, incluyendo, pero no

limitados a, sistemas de solvente que comprenden agua. En ciertas modalidades, la Forma F puede obtenerse utilizando un proceso de recristalización de la suspensión.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo por Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma F del Compuesto A se proporciona en la FIGURA 16. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las siguientes posiciones aproximadas: 7.2, 9.1, 14.5, 15.7, 16.8, 18.3, 21.9, 22.7, 29.9 y 36.9 grados 2θ . En una modalidad, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 14.5, 15.7, 22.7 y 29.9 grados 2θ . En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la FIGURA 16. En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma F proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma F del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo para la Forma F del Compuesto A se muestra en la FIGURA 17. En ciertas modalidades, la Forma F se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 267°C. En ciertas modalidades, un esquema DSC característico de la Forma F además comprende un evento adicional, tal como, por ejemplo, un evento exotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 170°C. En ciertas modalidades, la Forma F se solvata. En ciertas modalidades, la Forma F se hidrata.

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

forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende el clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente.

4.1.7. FORMA A1 DEL CLORHIDRATO DEL COMPUESTO A

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma A1 cristalina de una sal de clorhidrato del Compuesto A. En ciertas modalidades, La Forma A1 puede obtenerse a partir de diversos solventes, incluyendo, pero no limitado a, sistemas de solvente que comprenden acetona, acetonitrilo, *n*-butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, cloruro de metileno, metiletilcetona, metil *t*-butiléter, 2-propanol, tolueno, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades, la Forma A1 puede obtenerse utilizando un proceso de enfriamiento lento o rápido de la cristalización. En ciertas modalidades, la Forma A1 puede obtenerse utilizando un proceso de cristalización por adición de antisolvente.

La Forma A1 del clorhidrato del Compuesto A es una forma cristalina estable. Por ejemplo, se encuentra que la Forma A1 es químicamente estable después del almacenamiento a temperatura ambiente, exponerse al aire y a la luz, durante 6 semanas. Se encontró que la Forma A1 además es químicamente estable después del almacenamiento a 40°C bajo vacío. Se encontró que la Forma A1 además es químicamente estable después del almacenamiento a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se encontró que la Forma A1 además es químicamente estable después del almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (HR). Se encontró que la Forma A1 además es químicamente estable después del almacenamiento a 60°C en un recipiente cerrado. Con base en estos datos, la Forma A1 del Compuesto A se determinó para ser adecuadamente estable para la producción a gran escala (Ejemplo 5.4.3.2).

En ciertas modalidades, La Forma A1 puede caracterizarse por análisis de difracción de polvo por Rayos X. Un patrón XRPD representativo de la Forma A1 se proporciona en la FIGURA 18. En ciertas modalidades, la Forma A1 se caracteriza por picos XRPD ubicados en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las siguientes posiciones aproximadas: 8.6, 11.3, 13.1, 15.3, 17.3, 20.5, 22.7, 23.6, 26.3 y 31.4 grados 2 θ . En una modalidad, la Forma A1 se caracteriza por picos XRPD ubicados en las siguientes posiciones aproximadas: 8.6, 13.1, 20.5 y 26.3 grados 2 θ . En ciertas modalidades, la Forma A1 se caracteriza por un patrón XRPD que coincide con el patrón mostrado en la

FIGURA 18. En ciertas modalidades, la Forma A1 se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 picos que coinciden con los picos en el patrón representativo de la Forma A1 proporcionado en la presente.

En ciertas modalidades, la Forma A1 de una sal de clorhidrato del Compuesto A puede caracterizarse por análisis térmico. Un esquema DSC representativo para la Forma A1 se muestra en la FIGURA 19. En ciertas modalidades, la Forma A1 se caracteriza por un esquema DSC que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 276°C. En ciertas modalidades, la Forma A1 tiene una temperatura de descomposición en aproximadamente 276°C. Un esquema TGA representativo para la Forma A1 del Compuesto A se muestra en la FIGURA 20. En ciertas modalidades, la Forma A1 se caracteriza por un esquema TGA que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, menos de aproximadamente 0.2%, menos de aproximadamente 0.1%, menos de aproximadamente 0.05%, menos de aproximadamente 0.01%, por ejemplo, de aproximadamente 0.0008%, de la masa total de la muestra después del calentamiento de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C. En ciertas modalidades, la Forma A1 del Compuesto A no contiene cantidades sustanciales de ya sea agua u otro solvente en la red cristalina. En ciertas modalidades, la Forma A1 no se solvata. En ciertas modalidades, la Forma A1 es anhidra.

En ciertas modalidades, la Forma A1 puede caracterizarse por análisis de sorción del contenido de humedad. Un esquema representativo de la isoterma de sorción del contenido de humedad se muestra en la FIGURA 21. En ciertas modalidades, cuando la humedad relativa ("HR") se incrementa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de HR, la Forma A1 muestra un cambio de masa de menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0.5%, menos de aproximadamente 0.2% (por ejemplo, de aproximadamente 0.15%) de la masa de inicio de la muestra. En ciertas modalidades, la masa ganada después de la adsorción se pierde cuando la HR vuelve a bajar a aproximadamente 0% de HR. En consecuencia, en ciertas modalidades, la Forma A1 sustancialmente no es higroscópica. En ciertas modalidades, el patrón XRPD del material de la Forma A1 sustancialmente no cambia después del análisis de adsorción/desorción. En ciertas modalidades, la Forma A1 es estable con respecto a la humedad.

En ciertas modalidades, la Forma A1 de una sal de clorhidrato del Compuesto A puede caracterizarse por su perfil de estabilidad. En ciertas

modalidades, el material de la Forma A1 es estable, por ejemplo, su patrón XRPD permanece sustancialmente sin cambiar, después de la exposición a una temperatura elevada, después de la exposición a una humedad elevada, después de la exposición a uno o más solventes, y/o después de la compresión. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma A1 es estable después de la exposición a un ambiente de aproximadamente 40°C y en un ambiente de aproximadamente 75% de HR durante aproximadamente cuatro semanas. En ciertas modalidades, por ejemplo, la Forma A1 es estable después de la exposición a un ambiente de temperatura ambiente y un ambiente de aproximadamente 95% de HR durante aproximadamente cuatro días. En ciertas modalidades, la Forma A1 es estable después de la exposición a uno o más sistemas de solvente que comprenden, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, *n*-butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, cloruro de metileno, metiletilcetona, metil t-butiléter, 2-propanol, tolueno, y/o tetrahidrofurano en aproximadamente 50°C durante al menos aproximadamente 24 horas. En ciertas modalidades, la Forma A1 es estable después de la compresión en una presión de aproximadamente 2,000-psi durante aproximadamente un minuto.

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

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

Ciertas modalidades en la presente proporcionan la Forma A1 de una sal de clorhidrato Compuesto A, en donde la proporción molar del Compuesto A y el clorhidrato en la Forma A1 oscila de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 10, de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.5, de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.3, de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2, de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.1, o de aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.05. En ciertas modalidades, la proporción molar del Compuesto A y el clorhidrato en la Forma A1 es de aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.6, de aproximadamente 0.7, de aproximadamente 0.8, de aproximadamente 0.9, de aproximadamente 0.95, de aproximadamente 1, de aproximadamente 1.05, de aproximadamente 1.1, de aproximadamente 1.2, de aproximadamente 1.3, de aproximadamente 1.4, o de aproximadamente 1.5.

4.2. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La descripción abarca métodos de tratar, prevenir, y/o manejar diversas enfermedades o trastornos utilizando una forma sólida del Compuesto A o un estereoisómero de la misma, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A, tales como, por ejemplo, la Forma A, B, C, D, E, o una forma amorfa del Compuesto A, o la Forma A1 o una forma amorfa del clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente.

Sin limitarse por una teoría en particular, el Compuesto A puede controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas incluyendo, pero no limitado a, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF, y/o IL-6. Sin limitarse por una teoría en particular, el Compuesto A puede estimular la producción de otras ciertas citocinas incluyendo IL-10, y además actuar como una señal co-estimuladora para la activación de células T, que resulta en la producción incrementada de citocinas tales como , pero sin limitarse a, IL-12 y/o IFN- γ . Además, el Compuesto A puede mejorar los efectos de las células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Además, el Compuesto A puede ser inmunomodulador y/o citotóxico, y por lo tanto, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. En consecuencia, sin limitarse por una teoría en particular, algunas o todas de tales características poseídas por el Compuesto A pueden hacerlas útiles en el tratamiento, manejo, y/o prevención de diversas

enfermedades o trastornos.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, incluyendo dolor, pero no limitado a, Síndrome Doloroso Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades cutáneas, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbesto, enfermedades parásitas, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con $TNF\alpha$, y otras enfermedades y trastornos diversos.

Ejemplos de cáncer y padecimientos precancerosos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de los Estados Unidos nos. 6,281,230 y 5,635,517 para Muller *et al.*, en diversas publicaciones de patente de los Estados Unidos para Zeldis, incluyendo las publicaciones nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Ejemplos además incluyen aquellos descritos en WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre de 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

Ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; de nódulo linfático; de mama; de cérvix; de útero; del tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; de recto; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; y cánceres de garganta; testículos; riñón; páncreas; óseo; bazo; hígado; vejiga; laringe; pasajes nasales; y relacionados con SIDA. Los compuestos además son útiles para el tratamiento de cánceres de la sangre y médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, y mielocíticas. Los compuestos proporcionados en la presente pueden utilizarse para tratar, prevenir o manejar cualesquier tumores primarios o metastáticos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis múltiple cerebral, glioblastomas multiformes, glioblastoma, glioma del tronco cerebral, mal pronóstico de tumor cerebral maligno, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico,

oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C y D, carcinoma colorrectal irresecable, carcinoma hepatocelular metastático, Sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica de cariotipo agudo, leucemia linfocítica crónica (CLL), Linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de célula T cutánea, linfoma de célula B cutánea, linfoma difuso de célula B grande, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido suave, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormono refractario, sarcoma de tejido suave resecado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer en trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastático en etapa IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata no sensible a hormonas, cáncer de próstata no sensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular, y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastático. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos de tratar, prevenir o manejar diversas formas de leucemias tal como la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora en su totalidad para referencia.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación donde los pacientes que tuvieron una remisión de leucemia después de la terapia tuvieron un retorno de células de leucemia en la médula y una reducción en sus células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere una circunstancia donde los pacientes,

incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos de tratar, prevenir o manejar diversos tipos de linfomas, incluyendo Linfoma de no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surge en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico diferenciado pobremente difuso (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que puedan verse bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona del manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, Enfermedad de Crohn, falla cardíaca, falla cardíaca avanzada, discapacidad renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, debilidad, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con enfermedad maligna, oclusión, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de supresión 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la publicación de patente de los Estados Unidos no. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Tipos de dolor específicos incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, mezcla de dolor de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor postoperatorio.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolores

asociados con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendonitis, y dolor miofacial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia de reflejo simpático (RSD), distrofia de reflejo neurovascular, distrofia de reflejo, síndrome de dolor simpáticamente mantenido, causalgia, Atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano y distrofia, postraumático, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de extremidad fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de dolor de la médula espinal, dolor de post-oclusión central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor de post-oclusión, neuropatía luética, y otros padecimientos neuropáticos dolorosos tales como aquellos inducidos por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se utiliza en la presente, los términos "Síndrome Doloroso Regional Complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por una o más de los siguientes: dolor, si es espontáneo o evocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es usualmente doloroso) e hoperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente sólo es levemente doloroso); dolor que es desproporcionado para el evento incitante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una distribución simple del nervio periférico; y desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociados con cambios tróficos de la piel (anormalidades en el crecimiento capilar y de uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente de los Estados Unidos no. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neurovascularización coroidal (CNVM), separación del epitelio de pigmento retinal (PED), y atrofia del epitelio de pigmento retinal (RPE).

Ejemplos de enfermedades cutáneas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosas y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos cutáneos caracterizados con

crecimiento excesivo de la epidermis, acné, y arrugas.

Como se utiliza en la presente, el término “queratosis” se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimiento excesivos circunscritos de la capa córnea, incluyendo pero sin limitarse a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilosa, y queratosis de estuco. El término “queratosis actínica” además se refiere a la queratosis senil, queratosis seniles, verruga senil, plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término “queratosis seborreica” además se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de célula basal. La queratosis se caracteriza por uno o más de las siguientes síntomas: aparición de asperezas, escamas, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, oídos, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, léntigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y pequeño predominio de carcinomas de célula escamosa.

Ejemplos de enfermedades o padecimientos cutáneos caracterizados con crecimientos excesivos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualesquier padecimientos, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de crecimientos excesivos de la epidermis, incluyendo pero sin limitarse a, infecciones asociadas con virus de papiloma, queratosis arsénicas, signos de Leser-Trélat, disqueratoma verrugosa (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de célula escamosa, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de nervio epidérmico (ENS), ictiosis vulgaris, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados

incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádico; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus de VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial de pulmón, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altas altitudes, enfermedad neonatal de pulmón, displasia alveolar capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad de tejido conjuntivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbesto incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasis redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Ejemplos enfermedades parásitas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia. Las enfermedades parásitas incluyen enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitarse a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovari*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero sin limitarse a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia*

Gibsoni, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp., y *Theileria* ssp., además se abarcan. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amibiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis provocada por esquistosomas de animal.

Ejemplos de trastornos por inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la solicitud de los Estados Unidos no. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, supresiones de la cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de la subclase de IgG selectiva, hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agamaglobulinemia unida a X, inmunodeficiencia combinada severa unida a X.

Ejemplos de alteraciones del SNC incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, incluyen, pero no se limitan a, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, otros trastornos neuroinmunológicos de Esclerosis Múltiple tales como Síndrome de Tourette, delirio, o perturbaciones en la conciencia que ocurren durante un período corto de tiempo, y trastorno amnésico, o discapacidades en la memoria discreta que ocurren en ausencia de otras discapacidades del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluyen, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de cabeza, concusión, síndrome post-concusión, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma

epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome de la médula central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de la médula anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de conciencia, cefalea, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopia, visión borrosa, inestabilidad emocional, perturbaciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, discapacidad del comportamiento, déficit cognitivo, y convulsiones.

Otra enfermedad o trastornos incluyen, pero no se limitan a, virales, genéticas, alérgicas, y enfermedades autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión de reperfusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad huésped contra injerto, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino inflamatorio, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y padecimientos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de padecimientos que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stents, aterectomía y colocación de injertos. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en la presente, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitarse a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica del ilíaco, arterias femoral o popliteal, e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados.

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, la cual se incorpora en la

presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores del sueño, sonambulismo de alimentación y sueño, y sueño disfuncional asociado con padecimientos neurológicos crónicos o inflamatorios. Los padecimientos neurológicos crónicos o inflamatorios, incluyen, pero no se limitan a, Síndrome Doloroso Regional Complejo, dolor crónico de espalda baja, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolores asociados con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neuroregenerativos tales como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; paso parkinsoniano; congelación del movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos por sinucleína; atrofas múltiples del sistema; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neurona motora con características parkinsonianas; demencia del cuerpo de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; discapacidad cognitiva leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar CA-3; parkinsonismo de distonia unido a X; enfermedad de prión; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblor y distonia; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonías.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquier otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan en la presente para referencia en su totalidad. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de distrés respiratorio en adultos; enfermedades de

resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; Reacción Huésped contra Injerto; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto al miocardio; oclusión; choque circulatorio; artritis reumatoide; Enfermedad de Crohn; Infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática y otros padecimientos artríticos, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad huésped contra injerto, debilidad, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, falla cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo al injerto, padecimientos oncogénicos o cancerosos, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como aquellas provocadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras modalidades, el uso del Compuesto A en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, en particular adyuvantes de vacunas anticáncer, como se describe en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/712,823, presentada el 1° de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente en su totalidad para referencia, además se abarca. Estas modalidades además se relacionan con el uso del Compuesto A en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos de compuestos inmunomoduladores tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de una forma sólida del Compuesto A varían dependiendo de factores tales como: indicación específica a tratarse, prevenirse, o manejarse; edad y padecimiento de un paciente; y cantidad utilizada del segundo agente activo, si lo hay. Generalmente, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente puede utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y puede ajustarse en un modo convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del período de tratamiento, prevención o manejo), en ciclos (por ejemplo, una semana después, una semana de descanso), o en una cantidad que se incrementa o reduce en el curso del tratamiento, prevención, o manejo. En otras modalidades, la dosis puede ser de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

Una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los métodos y composiciones proporcionadas en la presente. Ciertas combinaciones pueden trabajar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y padecimientos y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente además puede trabajar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

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

Ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyético, citocinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son los anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína 90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del factor 1 receptor de cinasa de crecimiento similar a insulina; inhibidores de cinasa del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores I κ B cinasa; inhibidores p38MAPK; inhibidores EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCl); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicos para flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina);

inhibidores C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF α . Ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes y antibióticos anticáncer (por ejemplo, claritromicina).

Segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente varían dependiendo de la indicación específica a tratarse, prevenirse o manejarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefmgol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorbicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; actato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina;

mitomicina; mitospera; mitotana; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestana; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; 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; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinapidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D₃; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrélico; anastrozol; andrografólido; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsalizing; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato afidicolina; moduladores del gen de apoptosis; 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; benzoilestaurosporina; derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamidamino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloro; cloroquinoxalinsulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina;

análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etaridazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor de factor 1 de crecimiento similar a insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa inteferón de leucocitos; leuprólido + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz de metroncoproteinasas; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saponina-factor de crecimiento de fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonafotropina coriónica de humano; lípido A de monofosforilo + esqueleto de pared celular de miobacterias; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-

acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nítrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense®); 06-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor oral de citocina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifena; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosan; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor C de proteína cinasa; inhibidores C de proteína cinasa, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietilhemoglobina piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína transferasa ras famesilo; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado del envejecimiento; oligonucleótidos en sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de enlace a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista, suramina; eswainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; imético de trombopoyetina; timalfasina; agonista receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de tiroides; etil-etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron;

turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinoxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; ceniplatino; cilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalana, dexametasona (DECADRON®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, ARISA®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, docetaxel, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (DOXIL®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (EMCYT®), sulindac, y etopósido.

En otra modalidad, ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a ser tratadas, prevenidas, o manejadas pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente en su totalidad: las patentes de los Estados Unidos nos. 6,281,230 y 5,635,517; la publicación de los Estados Unidos nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y la solicitud provisional de los Estados Unidos no. 60/631,870.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de dolor incluyen, pero no se limitan a, terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes

anestésicos, antagonistas NMDA, y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en el *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato del ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoina (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, dipfhenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofén, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinaquan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotide, ketamina, dextrometorfano, benzodiacepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto de antiangiogénesis, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-l-metiletilidina-bis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véanse las patentes de los Estados Unidos No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patentes de los Estados Unidos Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteina, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteina, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (patente de los Estados Unidos No. 6,001,368), acetónido de triamcinolona, dexametasona (patente de los Estados Unidos No. 5,770,589), talidomida, glutathione (patente de los Estados Unidos No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor b de crecimiento transformante (TGF-b),

factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor tipo 2 activador de plasminógeno (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas en la presente se incorporan para referencia en su totalidad.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades cutáneas incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α -hdroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta de animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros terapéuticos conocidos para reducir la presión en la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostínilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentana (Tracleer®), amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostínilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos relacionados con asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina,

docetaxel, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parásitas incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticoesteroides, sulfonamida, spiramicina, IgG (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitarse a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitarse a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de mejora inmunológica tales como, pero sin limitarse a, levamisol e isoprinosina; biológicos tales como, pero sin limitarse a, gamaglobulina, factor de transferencia, interleucinas, e interferones; hormonas tales como, pero sin limitarse a, tímico; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitarse a, estimuladores de célula B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4, y IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas de péptidos virales y tumorales).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tales como, pero sin limitarse a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, una metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, cloridrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergólido, Sinamet CR, y Symmetrel; un inhibidor de la MAO, tal como, pero sin limitarse a, iproniazid, clorgilina, fenelzina

e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitarse a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitarse a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero sin limitarse a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazonea, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tales como, pero sin limitarse a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxicina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclicina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones en el SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitarse a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, incluyendo, pero no

limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero no limitado a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitarse a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo de canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergólido, Sinamet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de

pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxim, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxiurea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase Patente de los Estados Unidos No. 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones sanguíneas, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de forma simultánea o secuencialmente por las mismas o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una vía particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por

ejemplo, si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar a la corriente sanguínea) y la enfermedad que se trata. Una administración de una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente es oral. Las vías de administración de los segundos agentes o ingredientes activos se conocen por aquel de experiencia ordinaria en la técnica. Véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference* (60th ed., 2006).

En una modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosa o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad a tratarse o manejarse, la severidad y etapa de enfermedad, y la o las cantidades de compuestos proporcionadas en la presente y cualesquier agentes activos adicionales opcionales administrados de forma simultánea al paciente.

Como se discute en otra parte de la presente, además se abarca un método de reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante, o después de la aparición de los efectos adversos asociados con la terapia convencional.

En ciertas modalidades, los agentes profilácticos o terapéuticos se proporcionan en la presente administrados de forma cíclica a un paciente. La terapia de ciclo implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, después de un descanso (es decir, discontinuación de la administración) durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia de ciclo puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, en una modalidad, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente se administra diariamente en dosis únicas o divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia de ciclo además permite la frecuencia, número, y longitud de ciclos de dosificación para

incrementarse. Por lo tanto, otra modalidad abarca la administración de un compuesto proporcionado en la presente para más ciclos que son típicos cuando éste se administra solo. En aún otra modalidad, un compuesto proporcionado en la presente se administra para un mayor número de ciclos que pudieran típicamente provocar toxicidad limitada por la dosis en un paciente al que un segundo ingrediente activo tampoco se le ha administrado.

En una modalidad, una forma sólida del Compuesto A proporcionada en la presente se administra diaria y continuamente por tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguida por un descanso de tres o cuatro semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguida por un descanso.

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

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

4.3. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de una sola unidad que comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A se proporcionan en la presente. Además se proporcionan en la presente métodos para preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de una sola unidad que comprenden una o más formas sólidas que

comprenden el Compuesto A. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las formas de dosificación individual que comprenden una forma sólida proporcionada en la presente se preparan utilizando una forma sólida proporcionada en la presente que puede ser adecuada para la administración oral, mucosa (incluyendo rectal, nasal, o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección de bolo, intra-arterial, o intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal, o tópica.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A. Ciertas modalidades en la presente proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una forma sólida que comprende el Compuesto A, tales como, por ejemplo, Formas A, B, C, D, E, F o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente, o la Forma A1 o una forma sólida amorfa que comprende el clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente, en donde la forma sólida que comprende el Compuesto A es sustancialmente pura. Ciertas modalidades en la presente proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una forma sólida que comprende el Compuesto A, tales como, por ejemplo, Formas A, B, C, D, E, F, o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente, o la Forma A1 o una forma sólida amorfa que comprende el clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente, que es sustancialmente libre de otras formas sólidas que comprenden el Compuesto A incluyendo, por ejemplo, Formas A, B, C, D, E, F, y/o una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente, y la Forma A1 y/o una forma sólida amorfa que comprende el clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente. Ciertas modalidades en la presente proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una mezcla de formas sólidas que comprenden el Compuesto A, incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende una o más de las siguientes: Formas A, B, C, D, E, F, y una forma sólida amorfa que comprende el Compuesto A como se proporciona en la presente, y la Forma A1 y una forma sólida amorfa que comprende el clorhidrato del Compuesto A como se proporciona en la presente. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente típicamente además comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes o portadores.

Una composición farmacéutica particular abarcada por esta modalidad una o más formas sólidas que comprenden el Compuesto A y al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a: fármacos anticáncer y terapias anti-inflamatorias incluyendo, pero no limitados a, aquellas proporcionadas en la presente.

Formas de dosificación de una sola unidad de la descripción son adecuadas para la administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutáneo, intravenoso, inyección de bolo, intramuscular, o intra-arterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica suave; obleas; grageas; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas y no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosificación de la descripción variará típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de inflamación o un trastorno relacionado puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprenden que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma parenteral de dosificación puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las cuales las formas de dosificación se abarcan por esta descripción variarán de una a otra y será fácilmente aparente por aquellos experimentados en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas típicas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien

conocidos por aquellos experimentados en la técnica de farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en la presente. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, la manera en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas orales de dosificación tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para su uso en las formas de dosificación parenteral. La conveniencia de un excipiente particular además puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

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

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

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la descripción pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y en condiciones de bajo contenido de humedad o de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprenden una amina

primaria o secundaria son de preferencia anhidras si se espera el contacto sustancial con el contenido de humedad y/o humedad en la fabricación, empacado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de modo que su naturaleza anhidra se mantenga. En consecuencia, las composiciones anhidras se empacan de preferencia utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empacado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de una sola dosis (por ejemplo, frascos), paquetes de blíster, y paquetes de tiras.

La descripción además abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen el índice por la cual un ingrediente activo se descompondrá. Tales compuestos, que se denominan en la presente como “estabilizadores”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal.

Similar a las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación puede diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la que puede administrarse a los pacientes. Sin embargo, las formas típicas de dosificación proporcionadas en la presente están dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,000 mg por día, dados como una sola dosis una vez al día en la mañana pero de preferencia como dosis divididas a lo largo del día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas equivalentes. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis menor, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, e incrementarse si es necesario de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1,000 mg por día ya sea como una sola dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

4.3.1. FORMAS ORALES DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas de la descripción que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de

dosificación discretas, tales como, pero no se limitan a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos por aquellos experimentados en la técnica. Véase generalmente Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas de la descripción se preparan al combinar el o los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquidas o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas, y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas de dosificación oral unitarias, en cuyo caso los excipientes sólidos se emplean. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces formar el producto en la presentación deseada si es necesario.

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

Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en las formas de dosificación oral de la descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes,

cargas, desintegrantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas natural y sintética tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El enlazador o carga en las composiciones farmacéuticas de la descripción están típicamente presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581™. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM™.

Los desintegrantes que se utilizan en las composiciones de la descripción proporcionan tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen mucho desintegrante pueden desintegrarse en el almacenamiento, mientras que aquellas que contienen muy poco no se desintegran a un índice deseado bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no es ni demasiado ni demasiado poco para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos que deben utilizarse para formar las formas de dosificación sólidas orales de la descripción. La cantidad de desintegrante utilizado varía basado en el tipo de formulación, y es fácilmente perceptible por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de

aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, papa p almidón de tapioca, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginatos, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soya), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200™, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (fabricado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL™ (un producto de dióxido de sílice pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utilizan en todo, los lubricantes típicamente se utilizan en una cantidad de menos de aproximadamente uno por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las cuales se incorporan.

4.3.2. FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA

Formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se proporciona en la presente pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de liberación que son bien conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Las patentes de los Estados Unidos Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia. Tales formas de dosificación pueden utilizarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más

ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variantes. La formulación de liberación controlada conocida por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aquellos descritos en la presente, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la descripción. Por lo tanto, la descripción abarca formas de dosificación de una sola unidad adecuada para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos que se adaptan para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia de fármaco sobre la que logran sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia en el fármaco que se emplea para curar o controlar el padecimiento en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de una formulación de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia reducida de dosis, y cumplimiento incrementado del paciente. Además, la formulación de liberación controlada puede utilizarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles del fármaco en sangre, y por lo tanto puede afectar la aparición de efectos laterales (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continuamente de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un período extendido de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la dosificación de la forma a un índice que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por diversas condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.3.3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a

pacientes por diversas vías incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intra-arterial. Debido a su administración típicamente desvía las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son de preferencia estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos en seco listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la descripción son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse 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.

Compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente además pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la descripción.

4.3.4. FORMAS DE DOSIFICACIÓN TRANSDÉRMICA, TÓPICA Y MUCOSA

Las formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa de la descripción incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a y 18a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Formas de dosificación, 4a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratamiento de tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevados durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes

activos.

Excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar las formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa abarcados por esta descripción se conocen bien por aquellos experimentados en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al cual una composición farmacéutica dada o forma de dosificación se aplicará. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de las mismas para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüento, los cuales no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes además pueden agregarse a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

Dependiendo del tejido específico a tratarse, los componentes adicionales pueden utilizarse antes de, junto con, o subsecuentes al tratamiento con los ingredientes activos de la descripción. Por ejemplo, los mejoradores de penetración pueden utilizarse para ayudar con la liberación de los ingredientes activos al tejido. Los mejoradores de penetración incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80™ (polisorbato 80) y Span 60™ (monosteato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual la composición farmacéutica o forma de dosificación se aplica, además puede ajustarse para mejorar la liberación de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador solvente, su resistencia iónica, o tonicidad puede ajustarse para mejorar la liberación. Los compuestos tales como estearatos pueden también agregarse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de modo que mejora la liberación. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo de lípidos para la formulación, como un agente emulsificante o tensioactivo, y como

un agente que mejora la liberación o que mejora la penetración. Diferentes formas sólidas que comprenden los ingredientes activos pueden utilizarse para ajustar además las propiedades de la composición resultante.

4.3.5. KITS

Esta descripción abarca kits los cuales, cuando se utilizan por el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la descripción comprenden una forma de dosificación unitaria del Compuesto A, o una forma sólida farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma, y una forma de dosificación unitaria de un segundo ingrediente activo. Ejemplos de segundos ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, aquellos listados en la presente.

Los kits de la descripción pueden además comprender dispositivos que se utilizan para administrar el o los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, tiras reactivas, parches, e inhaladores.

Los kits de la descripción además pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que puede reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el cual el ingrediente activo puede disolverse a la solución estéril libre de partículas de la Forma A que es adecuada para su administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, benzoato de bencilo.

5. EJEMPLOS

5.1. EJEMPLO 1: ENSAYOS

5.1.1. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE TNF α EN PMBC

Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de donadores normales se obtuvieron por centrifugación de densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) suplementadas con AB al 10% + suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina, y 100 µg/mL de estreptomicina (Life Technologies).

Las PBMC (2×10^5 células) se colocaron en placas para cultivo de tejidos Costar de fondo plano de 06 pozos (Corning, NY, USA) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (de *Salmonella abortus equi*, Sigma cat. no. L-1887, St. Louis, MO, USA) a 1 ng/mL final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos se proporcionaron en la presente disueltos en DMSO (Sigma) y se hicieron diluciones adicionales en el medio de cultivo inmediatamente antes de su uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser de aproximadamente 0.25%. Los compuestos se agregaron a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Las células entonces se incubaron durante 18-20 horas a 37°C en CO₂ al 5%, y los sobrenadantes entonces se recolectaron, diluyeron con medio de cultivo y se evaluaron para niveles de TNFα mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, USA). Los IC₅₀ se calcularon utilizando la respuesta de dosis sigmoideal, de regresión no lineal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo la variable pendiente (GraphPad Prism v3.02). En dos experimentos, el Compuesto A demostró un IC₅₀ de 10 y 85 nM.

5.1.2. PRODUCCIÓN DE IL-2 Y MIP-3α POR CÉLULAS T

Los PBMC se agotan de los monocitos adherentes al colocar 1×10^8 de PBMC en 10 mL de medio completo (RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino inactivado por calor 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina, y 100 µg/mL de estreptomicina) por placa de cultivo de tejido de 10 cm, en 37°C, incubadora con 5% de CO₂ durante 30-60 minutos. La placa se enjuagó con medio para retirar todos los PBMC no adherentes. Las células T se purificaron por selección negativa utilizando el siguiente anticuerpo (Pharmingen) y mezcla de Dynabead (Dyna) por cada 1×10^8 PBMC no adherente: perlas de IgG anti-ratón de CABRA de 0.3 mL, perlas de anti-CD16, 15 µL-CD33, 15 µL, anti-CD56 de 15 µL, anti-CD19 de 0.23 mL, perlas de anti-HLA clase II de 0.23 mL, y perlas de anti-CD14 56 µL. Las células y mezcla de perla/anticuerpo se giran extremo sobre

extremo durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se remueven de las perlas utilizando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente 50% de células T, 87-95% de CD3⁺ por citometría de flujo.

Las placas de fondo plano de 96 pozos para cultivo de tejidos se recubrieron con el anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 µg/mL en PBS, 100 µL por pozo, incubadas a 37°C durante 3-6 horas, entonces se lavaron cuatro veces con 100 µL/pozo de medio completo justo antes que se agreguen las células T. Los compuestos se diluyeron hasta 20 veces del final en una placa de 96 pozos de fondo redondo para cultivo de tejidos. Las concentraciones finales son de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0.00064 µM. Un balance de compuestos 10 mM proporcionado en la presente se diluyó 1:50 por completo para la primera dilución 20x de 200 µM en DMSO al 2% y se diluyó de manera serial a 1:5 en DMSO al 2%. El compuesto se agregó a 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración final de DMSO de 0.1%. Los cultivos se incubaron a 37°C, CO₂ al 5% durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizaron para IL-2 y MIP-3α mediante ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizaron a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente, y los EC₅₀ calculados utilizando dosis-respuesta sigmoidal, regresión no lineal, limitando la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo la variable pendiente (GraphPad Prism v3.02).

5.1.3. ENSAYO DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5, y UT-7 se obtuvieron del Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany). La línea celular KG-1 se obtuvo de la Colección Americana de Tipos de Cultivo (Manassas, VA, USA). La proliferación celular como se indicó por la incorporación de ³H-timidina se midió en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se colocaron en placas de 96 pozos a 6000 células por pozo en el medio. Las células se pre-trataron con los compuestos en aproximadamente 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 y 0 µM en una concentración final de aproximadamente 0.25 % DMSO por triplicado a 37°C en una incubadora humidificada a CO₂ al 5% durante 72 horas. Un microcurio de ³H-timidina (Amersham) entonces se agregó a cada pozo, y las células se incubaron nuevamente a 37°C en una incubadora humidificada a CO₂ al 5% durante 6

horas. Las células se cosecharon sobre placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) utilizando un cosechador celular (Tomtec), y a las placas se les permitió secarse durante la noche. Se agregó Microscint 20 (Packard) (25 μ L/pozo), y las placas se analizaron en TopCount NXT (Packard). Cada pozo se contó por un minuto. El por ciento de inhibición de la proliferación celular se calculó por promediar todos los triplicados y normalizarlos al DMSO control (0 % de inhibición). Cada compuesto se probó en cada línea celular en tres experimentos por separado. Los IC₅₀ finales se calcularon utilizando la dosis-respuesta sigmoidal de regresión no lineal, limitando la parte superior a 100 % y la parte inferior a 0 %, permitiendo la variable pendiente. (GraphPad Prism v3.02).

5.1.4. IMMUNOPRECIPITACIÓN E INMUNOTRANSFERENCIA

Las células Namalwa se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente durante 1 hora, entonces se estimularon con 10 U/mL de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Los lisados celulares se prepararon y ya sea se inmunoprecipitaron con el receptor Ab de Epo o se separaron inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se probaron con Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thora308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina y ABS IRF-1 y se analizaron en un Generador de Imágenes Storm 860 utilizando el software ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.1.5. ANÁLISIS DEL CICLO CELULAR

Las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente durante la noche. Se realiza la tinción de yoduro de propidio para el ciclo celular utilizando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizaron por un citómetro de flujo FACSCalibur utilizando el software ModFit LT (Becton Dickinson).

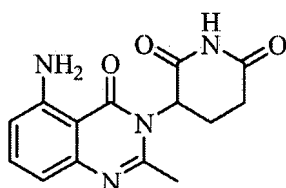
5.1.6. ANÁLISIS DE APOPTOSIS

Las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente e diversos puntos de tiempo, luego se lavaron con el regulador de lavado anexina-V (BD Biosciences). Las células se incubaron con la proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizaron utilizando citometría de flujo.

5.1.7. ENSAYO DE LUCIFERASA

Las células Namalwa se transfectaron con 4 μg de API-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 μL del reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente. La actividad de luciferasa se evaluó utilizando un regulador de lisis de luciferasa y un sustrato (Promega) y se midió utilizando un luminómetro (Turner Designs).

5.2. EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA (COMPUESTO A)



Etapa 1: a una solución de hidróxido de potasio se agregó (16.1 g, 286 mmol) en agua (500 mL), 3-nitroftalimida (25.0 g, 130 mmol) en porciones a 0°C . La suspensión se agitó a 0°C durante 3 horas, y luego se calentó a 30°C durante 3 horas. A la solución, se agregó HCl (100 mL, 6N). La suspensión resultante se enfrió a 0°C durante 1 hora. La suspensión se filtró y lavó con agua fría (2×10 mL) para dar ácido 3-nitro-ftalámico como un sólido blanco (24.6 g, rendimiento 90%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (brs, 1H, NHH), 7.74 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.92 (dd, $J = 1, 8$ Hz, 1H, Ar), 8.13 (dd, $J = 1, 8$ Hz, 1H, Ar), 8.15 (brs, 1H, NHH), 13.59 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 125.33, 129.15, 130.25, 132.54, 136.72, 147.03, 165.90, 167.31.

Etapa 2: A una mezcla de ácido 3-nitro-ftalámico (24.6 g, 117 mmol) e hidróxido de potasio (6.56 g, 117 mmol) en agua (118 mL), se agregó una mezcla de bromina (6 mL), hidróxido de potasio (13.2 g, 234 mmol) en agua (240 mL) a 0°C , seguido por la adición de una solución de hidróxido de potasio (19.8 g, 351 mmol) en agua (350 mL). Después de 5 minutos a 0°C , la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y entonces, en un baño de hielo-agua durante 30 minutos. A la mezcla, se agregó por goteo una solución de HCl (240 mL, 2N) a 0°C , y la mezcla resultante se mantuvo durante 1 hora. La suspensión se filtró y lavó con

agua (5 mL) para dar ácido 2-amino-6-nitro-benzoico como un sólido amarillo (15.6 g, producción 73%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5% graduado a 95% durante 5 minutos, 5.83 minutos (85%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.90 (dd, *J* = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.01 (dd, *J* = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 8.5-9.5 (brs, 3H, OH, NH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 105.58, 110.14, 120.07, 131.74, 149.80, 151.36, 166.30; LCMS: MH = 183.

Etapla 3: Una mezcla de ácido 2-amino-6-nitro-benzoico (1.5 g, 8.2 mmol) en anhídrido acético (15 mL) se calentó a 200°C durante 30 minutos en un horno de microondas. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*. El sólido se agitó en éter (20 mL) durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con éter (20 mL) para dar 2-metil-5-nitro-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona como un sólido café claro (1.4 g, producción 85%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5% graduado a 95% durante 5 minutos, 5.36 min (92%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 7.79 (dd, *J* = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.93 (dd, *J* = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.06 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.87, 107.79, 121.54, 128.87, 137.19, 147.12, 148.46, 155.18, 161.78; LCMS: MH = 207.

Etapla 4: Dos frascos cada uno con una suspensión de 5-nitro-2-metil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0.60 g, 2.91 mmol) y ácido clorhídrico de 3-amino-piperidin-2,6-diona (0.48 g, 2.91 mmol) en piridina (15 mL) se calentaron a 170°C durante 10 minutos en un horno de microondas. La suspensión se filtró y se lavó con piridina (5 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*. La mezcla resultante se agitó en HCl (30 mL, 1N), acetato de etilo (15 mL) y éter (15 mL) durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL) para dar un sólido café oscuro, que se agitó con metanol (50 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para dar 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido negro (490 mg, rendimiento 27%). El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 5: Una mezcla de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona (250 mg) y Pd(OH)₂ en carbono (110 mg) en DMF (40 mL) se agitó bajo hidrógeno (50 psi) durante 12 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con DMF (10 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* y el aceite se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, metanol/cloruro de metileno) para dar 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-

quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona como un sólido blanco (156 mg, rendimiento 69%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.52 min (99.9%); mp: 293-295°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.17 (m, 1H, CHH), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.59-2.69 (m, 2H, CH₃), 2.76-2.89 (m, 1H, CHH), 5.14 (dd, *J* = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6.56 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.59 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.36 (t, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.98, 23.14, 30.52, 55.92, 104.15, 110.48, 111.37, 134.92, 148.17, 150.55, 153.62, 162.59, 169.65, 172.57; LCMS: MH = 287; Análisis calculado para C₁₄H₁₄N₄O₃ + 0.3 H₂O: C, 57.65; H, 5.05; N, 19.21. Found: C, 57.50; H, 4.73; N, 19.00.

5.3. EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DEL CLORHIDRATO DEL COMPUESTO A

En un matraz de vidrio agitado, se suspendieron aproximadamente 19 g del Compuesto A (base libre) en aproximadamente 200 mL de acetonitrilo y 200 mL de agua. Se agregaron aproximadamente 5 mL de ácido clorhídrico 12N, y la suspensión se disolvió por calentamiento por encima de 55°C. La solución se enfrió hasta aproximadamente 45°C y los cristales de siembra de la Forma A1 del Compuesto A (por ejemplo, clorhidrato) se agregaron al matraz. Entonces se agregó por goteo ácido clorhídrico 6N provocando cristalización adicional. La suspensión se enfrió lentamente. La suspensión entonces se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo. El producto entonces se secó en un horno al vacío. El producto seco resultante fue consistente con La Forma A1 del Compuesto A.

5.4. EJEMPLO 4: ESTUDIOS DE SELECCIÓN DE LA FORMA SÓLIDA

5.4.1. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

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

Solubilidad: Una muestra pesada del clorhidrato Compuesto A (de aproximadamente 50 mg) se trató con un volumen conocido de un solvente de prueba. Los solventes utilizados fueron ya sea un reactivo o grado HPLC. La mezcla resultante se agitó por al menos 24 horas en aproximadamente 25°C. Si el total de los sólidos apareció disuelto por inspección visual, las solubilidades estimadas se calcularon basadas en el volumen total de solvente utilizado para dar una solución completa. Las solubilidades actuales pueden ser mayores que

aquellas calculadas debido al uso de una gran cantidad de solvente o para un índice lento de disolución. Si los sólidos estuvieron presentes, la solubilidad se midió gravimétricamente. Un volumen conocido de filtrado se evaporó hasta secarse y se midió el peso del residuo.

Equilibrio/Suspensión y Evaporación: Los experimentos de equilibrio y evaporación se llevaron a cabo al agregar un exceso del clorhidrato del Compuesto A para aproximadamente 2 mL de un solvente de prueba. La mezcla resultante se agitó por al menos 24 horas en aproximadamente 25°C o de aproximadamente 50°C. Después de alcanzar el equilibrio, la solución saturada se retiró y se permitió evaporarse lentamente en un frasco abierto bajo nitrógeno en aproximadamente 25°C y de aproximadamente 50°C, respectivamente. Los sólidos resultantes del equilibrio se filtraron y secaron al aire.

Recristalización por enfriamiento: Los solventes seleccionados (THF/agua, MeCN/agua, MeOH/0.1N HCl, y EtOH/0.1N HCl) se saturaron con el clorhidrato del Compuesto A en aproximadamente 50-70°C. Una vez que los sólidos se disolvieron completamente, la solución se enfrió rápidamente al colocarla en un refrigerador (de aproximadamente 0-5°C). Los sólidos se aislaron después de 1 a 3 días.

Recristalización del Solvente/Antisolvente: El solvente seleccionado (MeCN/agua) se saturó con clorhidrato del Compuesto A a temperatura ambiente. Una vez que los sólidos se disolvieron completamente, se agregó un antisolvente (acetona o IP A) en la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Si no ocurrió la precipitación, el frasco además se enfrió y se colocó en un refrigerador (de aproximadamente 0-5°C). Los sólidos resultantes de la recristalización se filtraron y secaron al aire.

Estudios de Trituración: Los experimentos de trituración se realizaron utilizando un agitador Wig-L- Bug. Se agregaron aproximadamente 50 mg de clorhidrato del Compuesto A en un tubo de poliestireno de 2.54 cm x 1.27 cm (1" x 1/2") con una perla plexada de 0.95 cm (3/8"). El frasco se tapó y colocó en el agitador por aproximadamente 50 s. Para la trituración en húmedo, se agregaron gotas de agua al frasco y se formó una torta antes de colocarla en el agitador.

Estudios de Humedad: Se colocaron aproximadamente 30 mg de clorhidrato del Compuesto A en frascos de vidrio ámbar por duplicado. Los frascos se colocaron en una cámara de humedad relativa a 40°C/75% de HR con un frasco tapado y un frasco abierto. Los sólidos se probaron por XRPD después

de cuatro semanas. Se realizó un experimento de estrés por humedad adicional al colocar aproximadamente 10 mg de clorhidrato del Compuesto A en un instrumento DVS a 95% de HR y temperatura ambiente durante cuatro días.

5.4.2. METODOLOGÍA DE CARACTERIZACIÓN

Difracción de polvo con Rayos X (XRPD): el análisis XRPD se realizó en un difractómetro a Thermo ARL X'TRA™ de rayos X utilizando radiación Cu K α a 1.54 Å. El instrumento se equipó con un tubo de rayos X de enfoque fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X generador se ajustó a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los cortes de divergencia se ajustaron a 4 mm y 2 mm y los cortes de medición se ajustaron a 0.5 mm y 0.2 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de estado sólido en refrigeración Peltier Si(Li). Se utiliza un escaneo continuo de teta - dos teta a 2.40°/min (etapa de 0.5 segundos/0.02°) de 1.5 °2 θ a 40 °2 θ . Se utilizó un estándar de aluminio sinterizado para verificar la posición del pico. En general, se espera que las posiciones de los picos XRPD varíen individualmente en una base de medición por medición por aproximadamente ± 0.2 °2 θ . En general, como se entiende en la técnica, dos patrones de XRPD coinciden entre sí si los picos característicos del primer patrón se ubican en aproximadamente las mismas posiciones como los picos característicos del segundo patrón. Como se entiende en la técnica, al determinar si dos patrones XRPD coinciden o si los picos individuales en los dos patrones XRPD coinciden puede requerir una consideración de variables individuales y parámetros tales como, pero sin limitarse a, orientación preferida, impurezas de fase, grado de cristalinidad, tamaño de partícula, variación en la configuración del instrumento difractómetro, variación en los parámetros de recolección de datos XRPD, y/o variación en el procesamiento de datos XRPD, entre otros. La determinación de si dos patrones coinciden puede realizarse por análisis ocular y/o por computadora.

Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC): el análisis de DSC se realizó en un calorímetro de escaneo diferencial TA Instruments Q2000™. Se utilizó Indio como un estándar de calibración. Aproximadamente de 2 - 5 mg de una muestra se colocó en un recipiente de DSC. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/min de aproximadamente 25°C hasta una temperatura final de 300°C. Los puntos de fusión se reportaron como las

temperaturas de inicio extrapoladas.

Análisis Gravimétricos Térmicos (TGA): Los análisis TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico de TA Instruments Q5000™. Se utilizó oxalato de calcio para la calibración. Aproximadamente de 5 - 20 mg de una muestra pesada de forma precisa se colocó en un recipiente, y se cargó en una caldera para TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de aproximadamente 10°C/min hasta una temperatura final de aproximadamente 300°C.

Microscopia óptica: El análisis de morfología de una muestra se llevó a cabo en un microscopio Olympus. Pequeñas cantidades de una muestra se dispersaron en aceite mineral sobre un portaobjetos con cubreobjetos y se observó con un aumento de 20x.

Sorción de Vapor Dinámica (DVS): la Higroscopicidad se determinó en un Sistema de Medición de Superficie DVS. Típicamente, una muestra de aproximadamente 2-10 mg se cargó en el recipiente de muestra del instrumento DVS. La muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado DVS a temperatura ambiente. La humedad relativa se incrementó de 0 a 95% en la etapa de HR a 10%, a continuación en 95% de HR. La humedad relativa entonces se redujo de una manera similar para acompañar un ciclo de adsorción/desorción completo.

Solubilidad por HPLC: La solubilidad de la Forma A en solventes acuosos y orgánicos seleccionados se determinó al mezclar el sólido con los solventes a temperatura ambiente. Las muestras se filtraron después de 24 horas de agitación y se cuantificaron por un método de HPLC, excepto para DMSO, para el cual la solubilidad se midió después de 1 hora de agitación.

5.4.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SELECCIÓN DE LA FORMA SÓLIDA

Las Formas sólidas que comprenden el Compuesto A que se prepararon durante los estudios de selección de la forma sólida incluyendo las Formas A, B, C, D, E, F, y Al, y formas amorfas. Los patrones XRPD representativos, Esquemas de DSC, Esquemas de TGA y esquemas de DVS para las Formas A, B, C, D, E, F, e I se proporcionan en la presente como las FIGURAS 1 a 21.

5.4.3.1. FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO A

Las interconversiones entre las diversas formas sólidas del

Compuestos A se resumen en la FIGURA 22. Las propiedades físicas de las Formas A, B, C, D, E, y F se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2. Características de las formas sólidas del Compuesto A

Forma	Morfología	Picos de DSC (°C)	Pérdida de TGA (% en peso)	Sorción de Humedad a 95% de RH (% en peso)	Comentario
A	Placa Irregular Cristalina	145.3 (amplio) 161.2 (exotérmico) 282.1 (inicio)	5.87	3.19	Monohidrato
B	Placa Irregular Cristalina	279.0 (inicio)	0.00	0.11	Anhidrato
C	Placa Irregular Cristalina	280.7 (inicio)	0.07	0.17	Anhidrato
D	Placa Irregular Semi-cristalina	114.4 (amplio) 283.3 (inicio)	3.04	4.11	Forma deshidratada inestable
E	Placa Irregular Cristalina Grande	147.0 (amplio) 279.4 (inicio)	5.98	0.26	Hidrato/solvato
F	Cristalina	170.4 (exotérmico) 266.5 (inicio)			

En un matraz de vidrio agitado, se disolvieron 3.5 g del Compuesto A libre de base en aproximadamente 14 mL de DMSO y aproximadamente 0.7 mL de agua a temperatura ambiente. Se agregaron aproximadamente 2 mL de agua y los cristales de La Forma A del Compuesto A comenzaron a formarse. Se agregó agua adicional por goteo y el lote además se cristalizó. El lote entonces se filtró. La torta se lavó con una solución de DMSO:agua 1:1 (v:v) y agua pura. La torta húmeda se secó en un horno al vacío. El producto seco final fue consistente con la Forma A del Compuesto A.

Alternativamente, la Forma A del Compuesto A puede obtenerse por sembrado. En un matraz de vidrio agitado, se disolvieron 3.5 g del Compuesto A libre de base en aproximadamente 14 mL de DMSO y aproximadamente 0.7 mL de agua a temperatura ambiente. Aproximadamente se agregaron 1.3 mL de agua, y las semillas de la Forma A del Compuesto A se agregaron, y el lote comenzó a cristalizarse. Se agregó agua adicional por goteo, y el lote además se cristalizó. El lote después se filtró. La torta entonces se lavó con solución de DMSO:agua 1:1 (v:v) y agua pura. La torta húmeda se secó en un horno al vacío. El producto seco final fue consistente con la Forma A del Compuesto A.

La Forma B del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A a través de la recristalización de la suspensión en metanol, acetona o acetonitrilo.

Los experimentos en suspensión se llevaron a cabo al agregar un exceso del Compuesto A en 2 mL de metanol, acetona o acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó por al menos 24 horas en aproximadamente 50°C. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se secó y se filtró al aire.

La Forma C del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A a través de la recristalización de la suspensión en EtOAc, EtOH, IP A, MEK, *n*-BuOH, o THF en aproximadamente 50°C. Los experimentos en suspensión se llevaron a cabo al agregar un exceso del Compuesto A a 2 mL de EtOAc, EtOH, IP A, MEK, *n*-BuOH, o THF. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas en aproximadamente 50°C. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se filtró y se secó al aire.

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

La Forma E del Compuesto A se preparó a partir de la Forma A a través de recristalización de la suspensión en acetonitrilo, etanol o isopropanol a temperatura ambiente. Los experimentos en suspensión se llevaron a cabo al agregar un exceso del Compuesto A en 2 mL de acetonitrilo, etanol o isopropanol. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 horas a temperatura ambiente. Después de alcanzar el equilibrio, el sólido se filtró y se secó al aire.

La Forma F del Compuesto A se preparó a partir de la Forma B a través de recristalización de la suspensión en agua a temperatura ambiente. El experimento de suspensión se llevó a cabo al agregar un exceso del Compuesto A en 2 mL de agua. La mezcla resultante se agitó durante al menos 16 horas a temperatura ambiente. El sólido entonces se filtró y se secó al aire.

5.4.3.2. FORMA A1 SÓLIDA DEL COMPUESTO A HC1

La Forma A1, una sal de clorhidrato del Compuesto A se preparó por el siguiente proceso. En un matraz de vidrio agitado, se mezclaron 2 g del clorhidrato del Compuesto A en una mezcla de solvente de aproximadamente 20 mL acetonitrilo y 20 mL de agua y se disolvieron por calentamiento a > 55°C. La solución se enfrió a 45°C y se agregaron aproximadamente 3.3 mL de ácido clorhídrico 6N, provocando cristalización. La suspensión entonces se enfrió lentamente y se filtró. La torta se lavó con acetonitrilo y luego se secó en un horno al vacío. El producto seco resultante fue consistente con la Forma A1 del Compuesto A.

Proceso a Gran Escala. La Forma A1 se preparó a gran escala al

combinar 100 g del clorhidrato del Compuesto A, 960 mL de acetonitrilo y 960 mL de agua desionizada en un reactor. La mezcla se calentó con agitación de 60 a 70°C y se transfirió a un segundo reactor por un filtro en línea (0.45 µm). El primer reactor se lavó con 100 mL de acetonitrilo: agua (1:1), el cual se transfirió al segundo reactor por el filtro en línea. La temperatura en el segundo reactor se mantuvo a 65°C durante la transferencia. El segundo reactor entonces se enfrió a 45°C y se sembró con 3 g de los cristales de la Forma A1. El lote comenzó a cristalizarse y se maduró a 45°C durante 30 minutos. A la suspensión resultante se agregaron 171 mL de HCl 6N por un filtro en línea durante 1 hora, manteniendo la temperatura del lote en aproximadamente 45°C. El lote se maduró a 45°C durante 1.5 horas y se enfrió a 0°C en una rampa lineal durante 4 horas. El lote entonces se maduró a 0°C durante 1 hora. El sobrenadante se muestreó para concentración de UPLC. La concentración de la Forma A1 en el sobrenadante fue de 5 mg/mL. La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio fritado con vacío. La torta resultante se desplazó lavada con 2 x 300 mL de lavados de acetonitrilo. La torta se secó en un horno al vacío a 40°C hasta que el acetonitrilo es < 400 ppm. La torta seca de la Forma A1 fue un polvo blanco transparente/blancuzco.

Se descubrió que el acetonitrilo:agua fue el único sistema solvente que ofrece propiedades aceptables para aumentar proporcionalmente, por ejemplo, una solubilidad mayor que aproximadamente 50g/mL de producto. El exceso de HCl se agregó para prevenir la formación de la base libre del Compuesto A. En algunos casos, se encontró que la ausencia de HCl en el proceso resultó en la formación de la base libre. Se pensaba que el exceso de HCl mejoraba el rendimiento de la Forma A1 durante la cristalización.

Las propiedades físicas de la sal de HCl son consistentes de lote a lote. La TGA muestra poco solvente residual (además, por acetonitrilo residual NMR puede reducirse a < 400 ppm). La DSC mostró un solo evento a -280°C, que se considera por ser descomposición (similar al punto de descomposición de la base libre). La microscopia mostró morfología de varillas largas.

Estudios de Solubilidad. Puede determinarse la solubilidad aproximada de la Forma A1 de clorhidrato del Compuesto A en diversos solventes en aproximadamente 25°C. Se encontró que la Forma A1 es más soluble (> 25 mg/mL) en MeCN/agua (1:1) y THF/agua (1: 1). Se encontró que la Forma A1 tiene solubilidad moderada (3 - 10 mg/mL) en EtOH/agua (1:1), MeOH, CH₂Cl₂, THF, y agua. Se encontró que la Forma A1 tiene baja solubilidad (< 3 mg/mL) en

otros solventes orgánicos probados. La solubilidad de la Forma A1 en solventes seleccionados además se probó por HPLC y los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3. Solubilidad

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua	1.71
NaCl al 0.9%	1.90
HCl 0.1N	5.34
Regulador de acetato (pH 4.0)	0.31
Regulador de fosfato (pH 6.8)	0.03
Acetonitrilo (AcCN)	0.02
Acetona	2.55
Metanol (MeOH)	0.27
Isopropanol (iPrOH)	0.02
Acetato de etilo (EtOAc)	<0.001
Tetrahidrofurano (THF)	<0.005
Heptano	<0.001
Tolueno	<0.005
Dimetilsulfóxido (DMSO)	21.88

Los experimentos en suspensión se realizaron a temperatura ambiente y 50°C utilizando la Forma A1 del clorhidrato del Compuesto A como material de partida. Los resultados se resumen en las Tablas 4 y 5. Todos los sólidos aislados de solventes orgánicos puros después de 24 horas en suspensión se confirmaron para ser la Forma A1 por XRPD. El sólido aislado de la suspensión de THF/agua a 50°C también se confirmó para ser la Forma A1. Los sólidos aislados a partir de otras suspensiones acuosas/orgánicas se mostraron para ser mezclas de la Forma A1 y la base libre del Compuesto A, que sugiere disociación parcial de la sal de HCl.

TABLA 4. Experimentos en Equilibrio a Temperatura Ambiente.

Solvente	Resultado XRPD
Acetona	Forma A1
Acetonitrilo	Forma A1
n-Butanol	Forma A1
Etanol	Forma A1
Acetato de etilo	Forma A1
Heptano	Forma A1
Metanol	Forma A1
Cloruro de metileno	Forma A1
Metiletilcetona	Forma A1
t-bututiléter de metilo	Forma A1
2-Propanol	Forma A1
Tolueno	Forma A1
Tetrahidrofurano	Forma A1
Agua	Forma A + Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1
Acetonitrilo/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1
Tetrahidrofurano/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1

TABLA 5. Experimentos en Equilibrio a 50°C.

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

Se realizaron experimentos por evaporación. Los resultados se resumen en las Tablas 6 y 7. Para evaporaciones a temperatura ambiente, los sólidos obtenidos a partir de agua, EtOH/agua, y MeCN/agua se confirmaron para ser la Forma A1. La disociación de sal parcial o completa se observó en MeOH, THF, y THF/agua. Para evaporaciones a 50°C, los sólidos obtenidos a partir de MeOH, agua, EtOH/agua, y MeCN/agua se confirmaron para ser la Forma A1. El sólido a partir de THF/agua se muestra para ser amorfo.

TABLA 6. Experimentos de Evaporación a temperatura ambiente

Solvente	Resultado XRPD
Acetona	N/A
Acetonitrilo	N/A
n-Butanol	N/A
Etanol	N/A
Acetato de etilo	N/A
Heptano	N/A
Metanol	Forma A + Forma A1
Metiletilcetona	N/A
2-Propanol	N/A
Tolueno	N/A
Tetrahidrofurano	N/A
Agua	Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A1
Acetonitrilo/Agua (1:1)	Forma A1
Tetrahidrofurano/Agua (1:1)	Forma A + Forma A1

TABLA 7. Experimentos de Evaporación a 50°C

Solvente	Resultado XRPD
Acetona	N/A
Acetonitrilo	N/A
n-Butanol	N/A
Etanol	N/A
Acetato de etilo	N/A
Heptano	N/A
Metanol	Forma A1
Metiletilcetona	N/A
2-Propanol	N/A
Tolueno	N/A
Tetrahidrofurano	N/A
Agua	Forma A1
Etanol/Agua (1:1)	Forma A1
Acetonitrilo/Agua (1:1)	Forma A1
Tetrahidrofurano/Agua (1:1)	Amorfos

Se realizaron experimentos de recristalización en diversas mezclas orgánicas/acuosas. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Los sólidos a partir de MeCN/agua, MeOH/HCl 0.1N, o EtOH/HCl 0.1N se confirmaron para ser la Forma A1. Se observó la disociación completa de la sal en THF/agua.

La cristalización del antisolvente además se realizó con MeCN/agua como el sistema de solvente primario, y con acetona o IPA como antisolvente. La Forma A1 se obtuvo cuando la acetona se utilizó como antisolvente, y se observó la disociación parcial de la sal cuando se utilizó IPA como antisolvente.

TABLA 8. Recristalización con y sin Antisolventes

Solvente	Antisolvente	Proporción (Solvente Antisolvente)	Resultado XRPD
THF/H ₂ O	NA	NA	Forma A
MeCN/H ₂ O	NA	NA	Forma A1+Forma A
MeOH/HCl 0.1N	NA	NA	Forma A1
EtOH/HCl 0.1N	NA	NA	Forma A1
MeCN/H ₂ O	Acetona	1:5	Forma A1
MeCN/H ₂ O	IPA	1:5	Forma A1 +Forma A

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

TABLA 9. Experimentos de Trituración

Forma inicial	Condiciones de Prueba	Resultado XRPD
Forma A	Trituración en seco	Forma A1
Forma A	Trituración en húmedo (pasta)	Forma A1

Caracterización de la Forma A1

La Forma A1 tiene un patrón XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 18 y hábito de cristal acicular. Los termogramas TGA y DSC de la Forma A1 se muestran en las FIGURAS 19 y 20, respectivamente. Se observó pérdida de peso insignificante antes de la descomposición, la temperatura de inicio que fue de aproximadamente 276°C como se determinó por DSC.

El comportamiento de la humedad de sorción/desorción de la Forma A1 se determinó por DVS y los resultados se resumen en la FIGURA 21. La Forma A1 mostró un 0.15% de cambio de masa en relación con la masa seca cuando la humedad relativa se incrementó de 0 a 95%, indicando que el material no es higroscópico. Después de someterse al ciclo de adsorción/desorción completo, el difractograma XRPD de la muestra mostró que el material no cambió a partir de la Forma A1 inicial.

La estabilidad de la Forma A1 se determinó al exponer la muestra a un ambiente de 40°C/75% de HR durante cuatro semanas o 95% de HR a temperatura ambiente durante cuatro días. La forma sólida del material expuesto no cambió comparado con la muestra inicial sin exponer (Tabla 10). La Forma A1 además se encontró para ser estable después de la aplicación de una presión de 2000-psi durante aproximadamente 1 minuto.

TABLA 10. Experimentos de Trituración

Forma inicial	Condiciones de Prueba	Resultados XRPD
Forma A1	40 °C/75% de RH durante 4 semanas, frasco abierto	Forma A1
Forma A1	40 °C/75% de RH durante 4 semanas, frasco cerrado	Forma A1
Forma A1	95% de RH durante 4 días	Forma A1

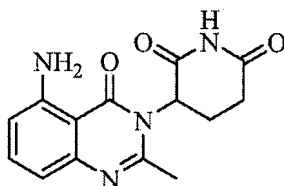
Con base en estos estudios de caracterización, la Forma A1 se encontró por ser un material cristalino anhidro y no higroscópico.

Mientras que la descripción se ha descrito con respecto a las modalidades particulares, será aparente para aquellos expertos en la técnica que diversos cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción como se define en las reivindicaciones. Tales modificaciones además se pretenden para caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones denominadas en la presente se incorporan en la presente en su totalidad. La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que tal referencia está disponible como la técnica anterior de esta descripción. Todo el alcance de la descripción se entiende mejor con referencia a las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona:



o un estereoisómero del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. La forma sólida de la reivindicación 1, que es una forma sólida de una sal de clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

3. La forma sólida de la reivindicación 1 ó 2, que es amorfa.

4. La forma sólida de la reivindicación 1 ó 2, que es cristalina.

5. La forma sólida de la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 18.

6. La forma sólida de la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.6, 13.1, 20.5 y 26.3 grados 2 θ .

7. La forma sólida de la reivindicación 2, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.6, 11.3, 13.1, 15.3, 17.3, 20.5, 22.7, 23.6, 26.3 y 31.4 grados 2 θ .

8. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 276°C.

9. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 0.5% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

10. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-9, que es anhidra.

11. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-10, que muestra un incremento en masa de menos de aproximadamente 0.5% cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente 0% a

aproximadamente 95% de humedad relativa.

12. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, que sustancialmente no es higroscópica.

13. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-12, que es estable después de la exposición a aproximadamente 40°C y de aproximadamente 75% de humedad relativa durante aproximadamente 4 semanas.

14. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en donde la proporción molar de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona a clorhidrato es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10.

15. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 1.

16. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende de aproximadamente 14.6, 15.6, 16.7, 21.9 y 30.0 grados 2 θ .

17. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende de aproximadamente 9.2, 13.4, 14.0, 14.6, 15.6, 16.7, 18.5, 21.9, 22.7, 24.8, 28.1, 30.0 y 37.0 grados 2 θ .

18. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 282°C.

19. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 6% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

20. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 15-19, que muestra un incremento en masa menor o igual que aproximadamente 6% cuando se somete a un incremento en la humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

21. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, que se hidrata.

22. La forma sólida de la reivindicación 21, en la cual la red cristalina de una forma sólida comprende de aproximadamente un equivalente molar de agua por mol de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona.

23. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 4.

24. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.6, 14.7, 19.1 y 25.9 grados 2θ .

25. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.6, 11.4, 12.6, 13.7, 14.7, 19.1, 20.3, 20.9, 21.2, 22.9, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 29.5 y 33.8 grados 2θ .

26. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 279°C.

27. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 0.1% cuando se calienta aproximadamente de 25°C a aproximadamente 150°C.

28. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, que muestra un incremento en masa de menos de aproximadamente 0.2% cuando se somete a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

29. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 23-28, que no se solvata.

30. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 23-29, que sustancialmente no es higroscópica.

31. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 7.

32. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende aproximadamente 10.8, 15.1, 25.1 y 26.6 grados 2θ .

33. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.8, 11.9, 15.1, 18.8, 19.2, 19.3, 22.0, 24.9, 25.1, 26.6 y 29.2 grados 2θ .

34. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 31-33, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un

evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 281°C.

35. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 31-34, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 0.1% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

36. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 31-35, que muestra un incremento en masa de menos de aproximadamente 0.2% cuando se sujeta a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

37. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 31-38, que no se solvata.

38. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 31-37, que sustancialmente no es higroscópica.

39. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 10.

40. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 16.7, 21.7, 21.9 y 25.8 grados 2 θ .

41. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.6, 14.0, 14.6, 15.7, 16.3, 16.7, 18.8, 21.7, 21.9, 24.8, 25.1, 25.8, 28.1 y 28.6 grados 2 θ .

42. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 39-41, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 283°C.

43. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 39-42, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 4% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

44. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 39-43, que muestra un incremento en masa menor o igual que aproximadamente 6% cuando se somete a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

45. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X como se muestra sustancialmente en la FIGURA

13.

46. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.3, 14.6, 22.0, 30.0 y 37.0 grados 2θ .

47. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.3, 9.3, 12.2, 14.0, 14.6, 15.7, 16.8, 21.0, 22.0, 22.7, 29.4, 30.0 y 37.0 grados 2θ .

48. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 45-47, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 279°C.

49. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 45-48, que tiene un esquema de análisis gravimétrico térmico que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente 6% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C.

50. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 45-49, que muestra un incremento en masa de menos de aproximadamente 0.5% cuando se somete a un incremento en humedad relativa de aproximadamente 0% a aproximadamente 95% de humedad relativa.

51. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 45-50, que se hidrata.

52. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 45-51, que sustancialmente no es higroscópica.

53. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 16.

54. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 14.5, 15.7, 22.7 y 29.9 grados 2θ .

55. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de polvo por Rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.2, 9.1, 14.5, 15.7, 16.8, 18.3, 21.9, 22.7, 29.9 y 36.9 grados 2θ .

56. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 53-55, que tiene un esquema de calorimetría por barrido diferencial que comprende un evento endotérmico con un inicio de temperatura de aproximadamente 267°C.

57. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 53-56, que se hidrata.

58. Una mezcla que comprende dos o más formas sólidas seleccionadas de las formas sólidas de las reivindicaciones 1-58.

59. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-58 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60. La composición farmacéutica de la reivindicación 59, en donde la composición se formula para la administración oral, parenteral, o intravenosa.

61. La composición farmacéutica de la reivindicación 59 ó 60, en donde la composición se formula como una forma de dosificación de una sola unidad.

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, en donde la forma de dosificación oral es una tableta o cápsula.

63. Un método de tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad cutánea, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno por inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con $\text{TNF}\alpha$.

64. El método de la reivindicación 63, que comprende además administrar un segundo agente activo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen formas sólidas que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, composiciones que comprenden las formas sólidas, métodos de elaborar las formas sólidas y métodos de sus usos.

1/23

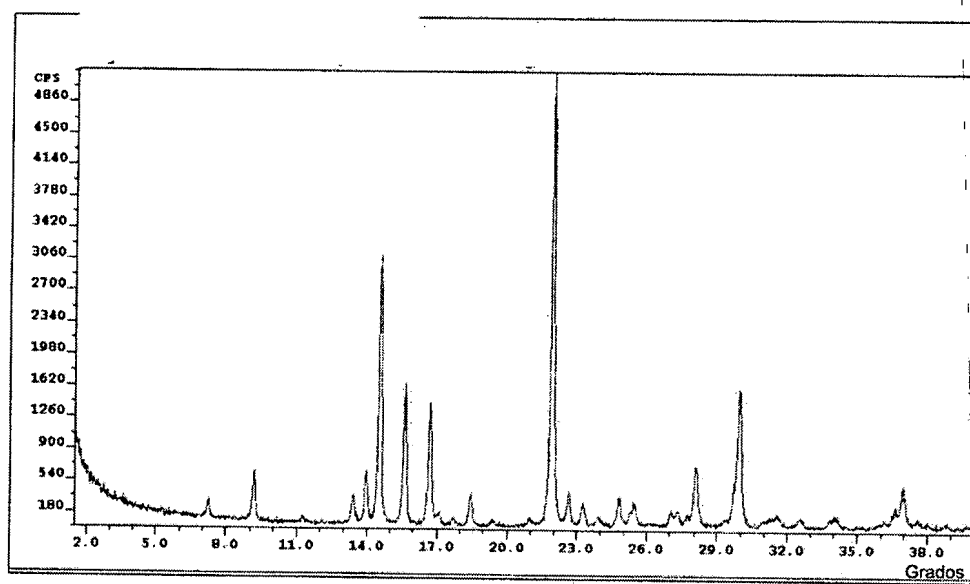


FIGURA 1

2/23

DSC

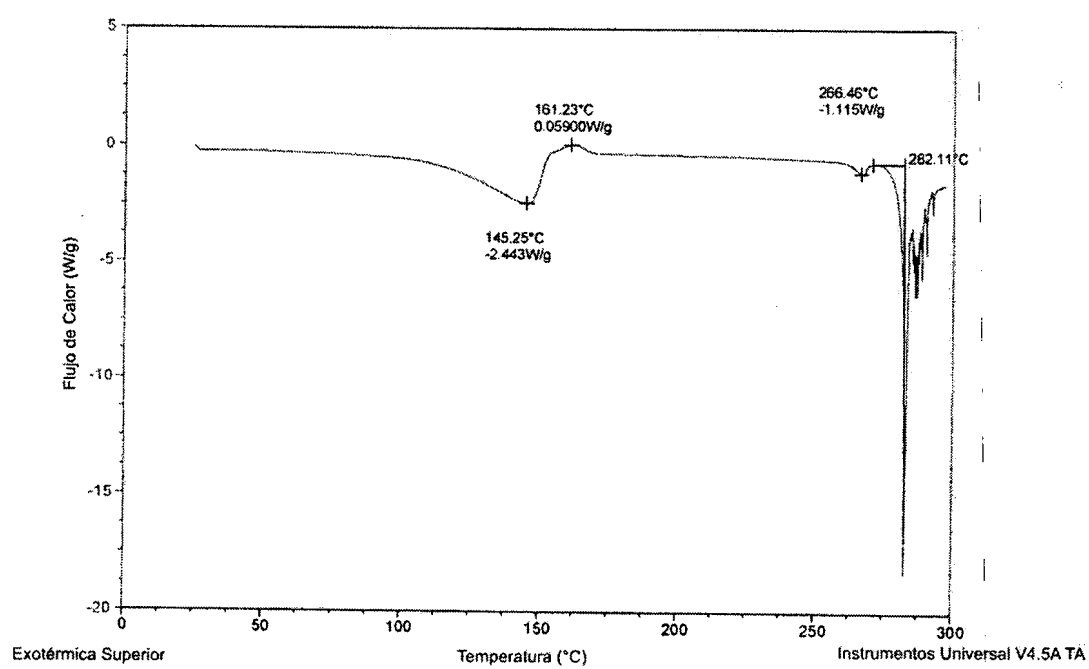


FIGURA 2

3/23

TGA

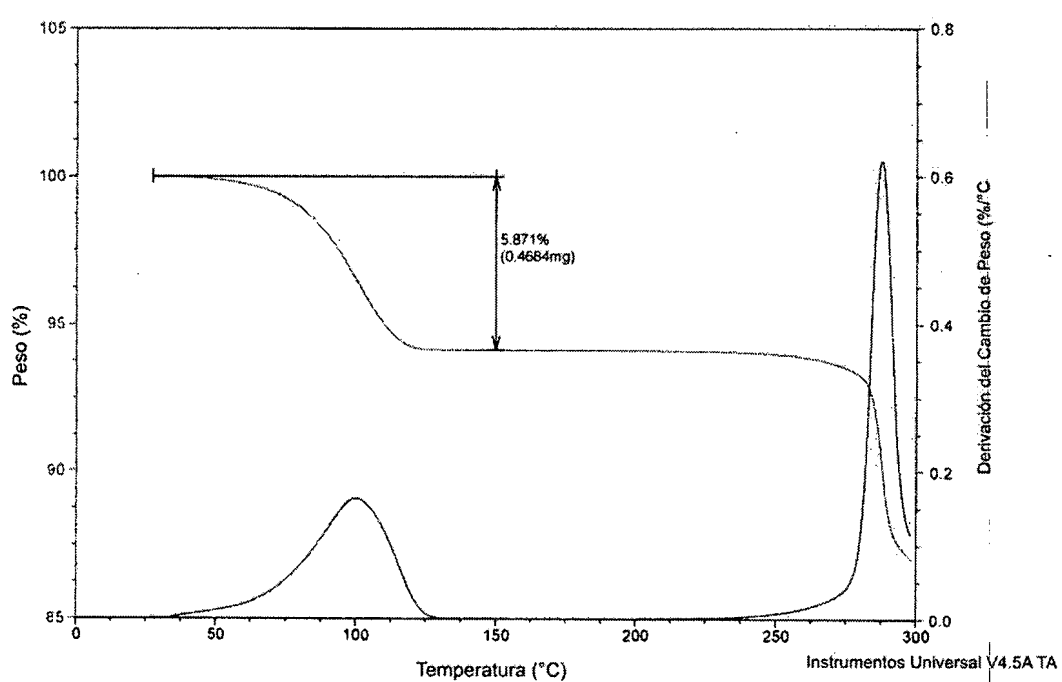


FIGURA 3

4/23

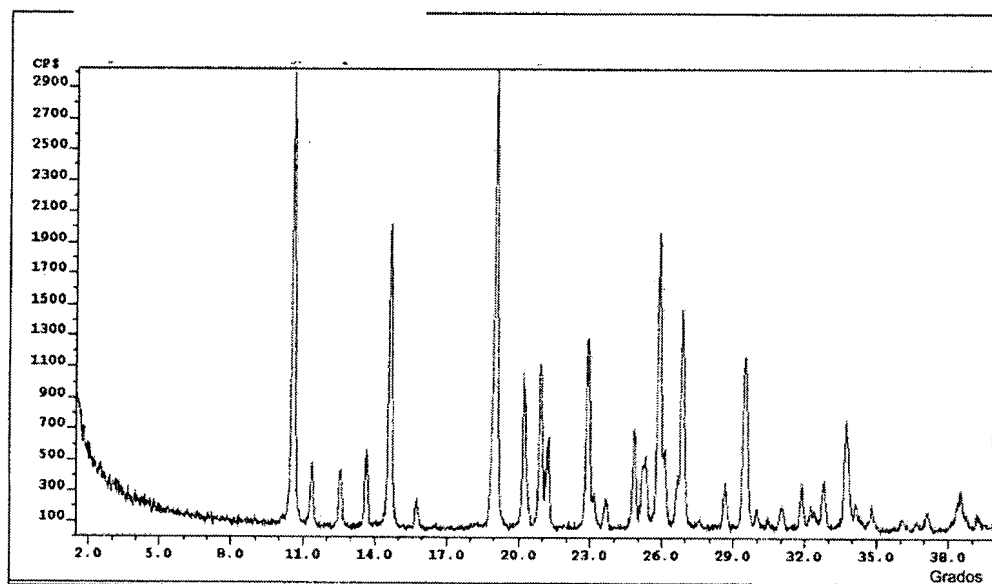


FIGURA 4

5/23

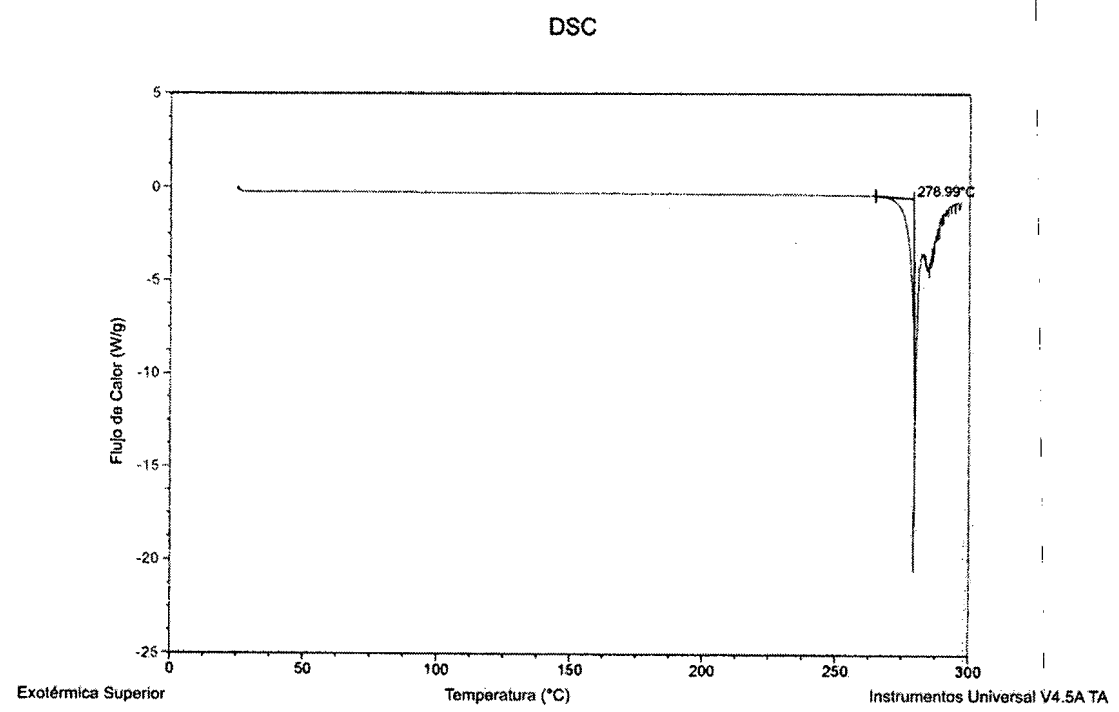


FIGURA 5

6/23

TGA

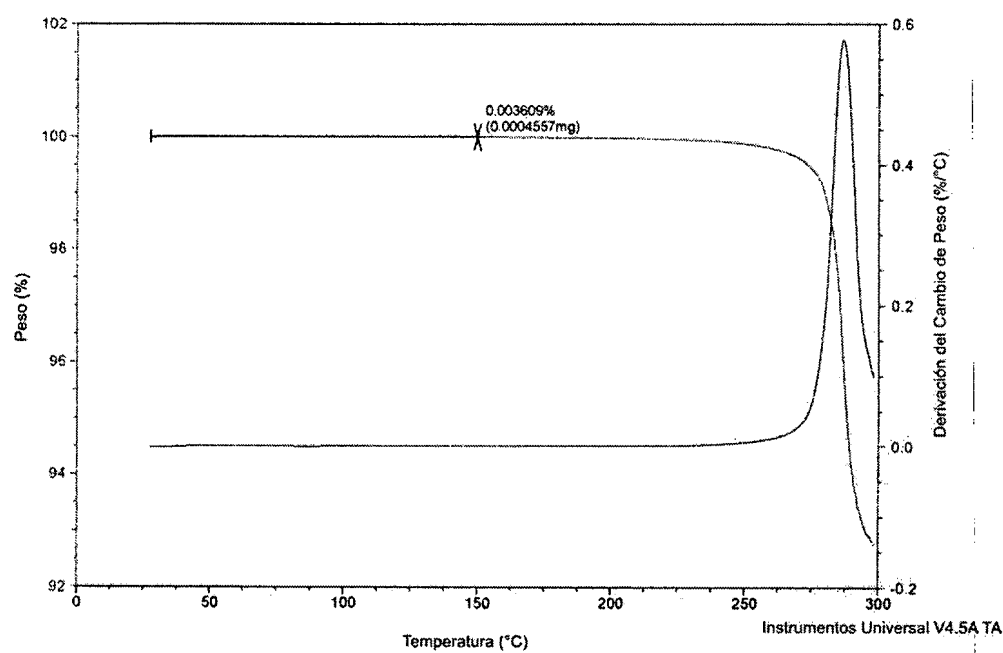


FIGURA 6

7/23

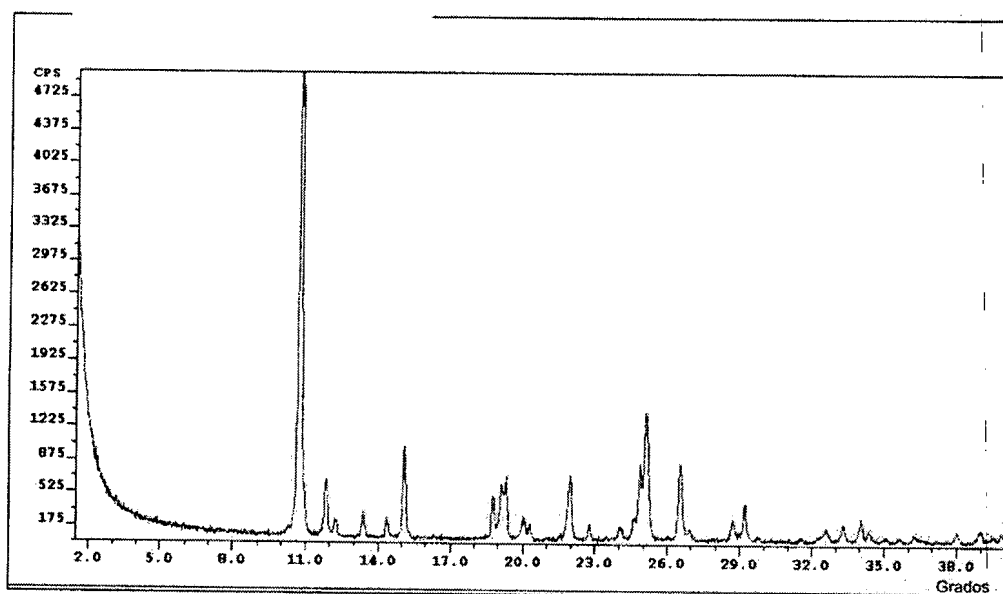


FIGURA 7

8/23

DSC

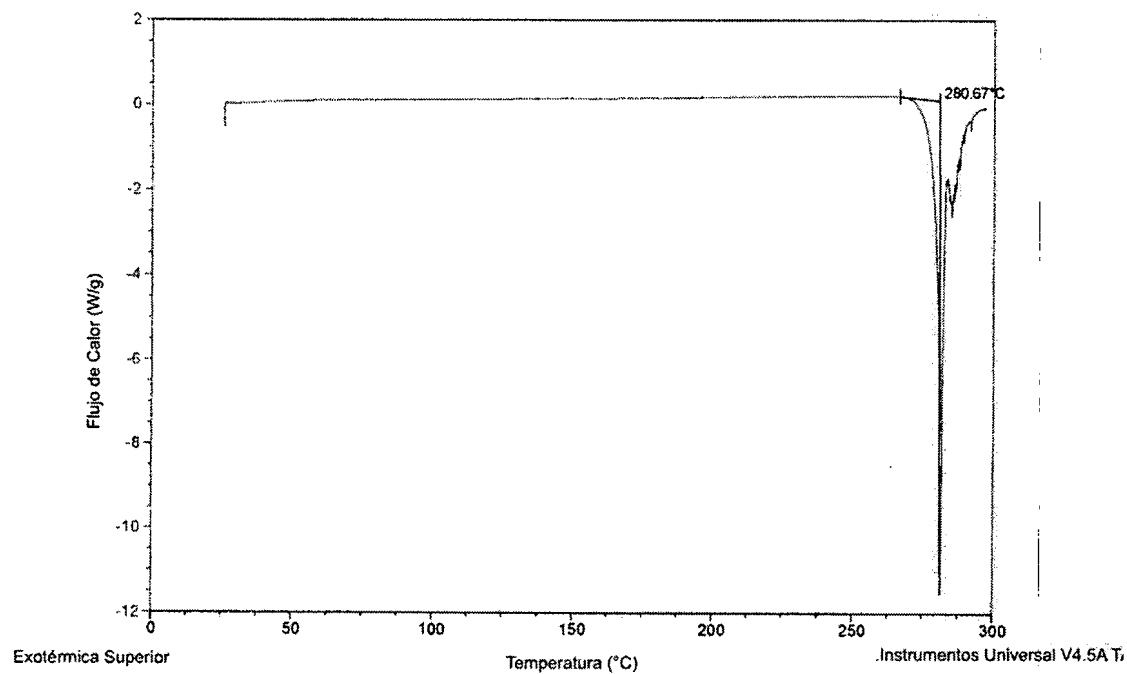


FIGURA 8

9/23

TGA

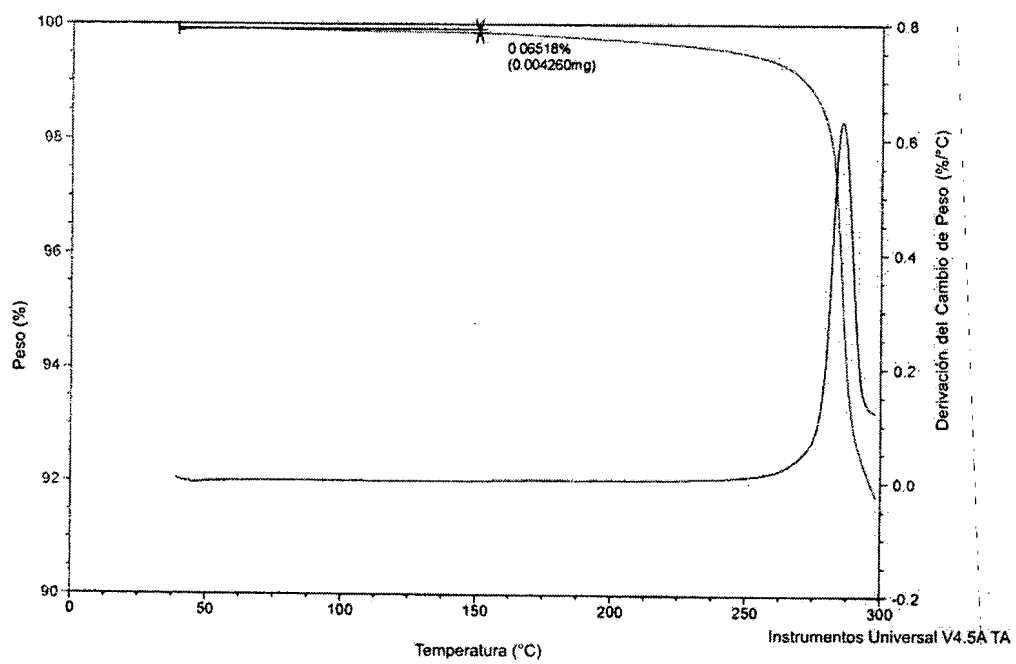


FIGURA 9

10/23

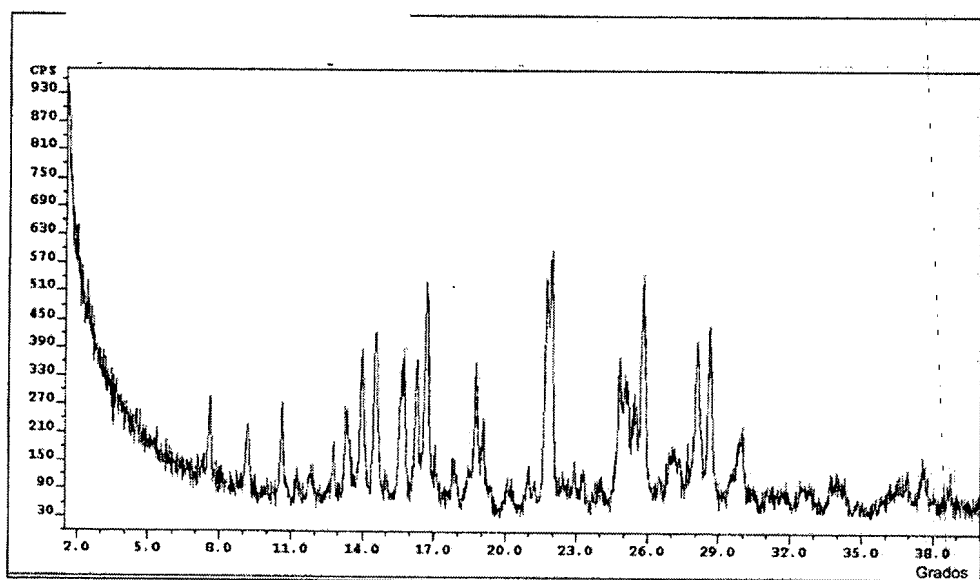


FIGURA 10

11/23

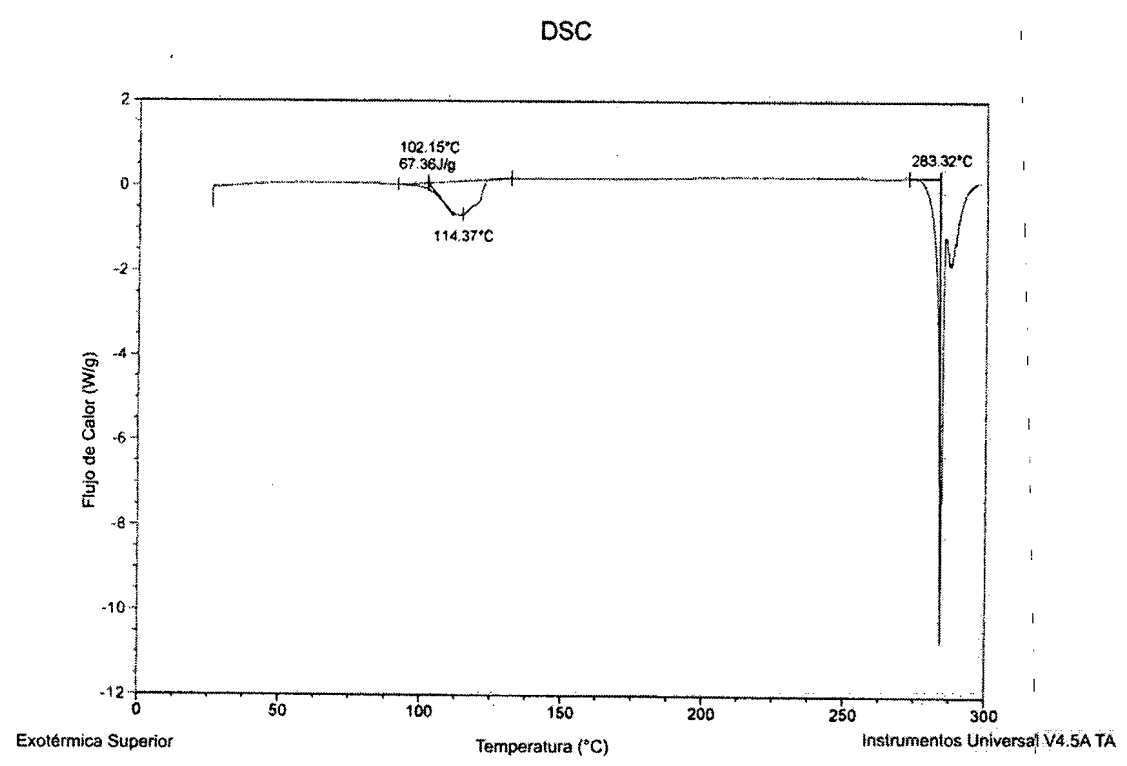


FIGURA 11

12/23

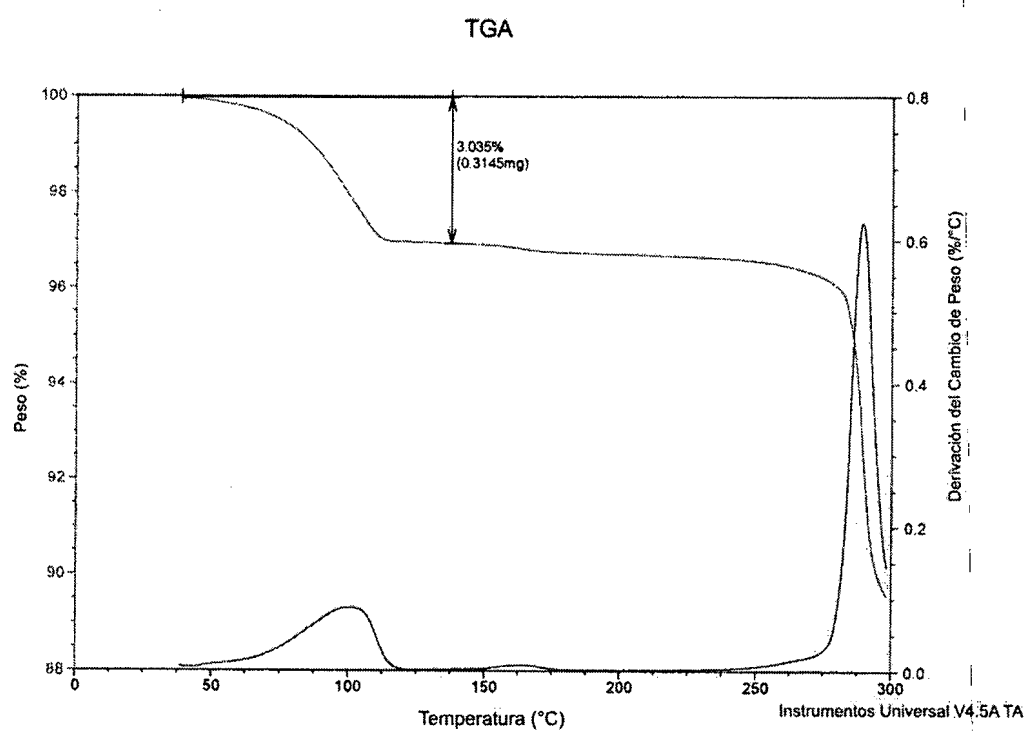


FIGURA 12

13/23

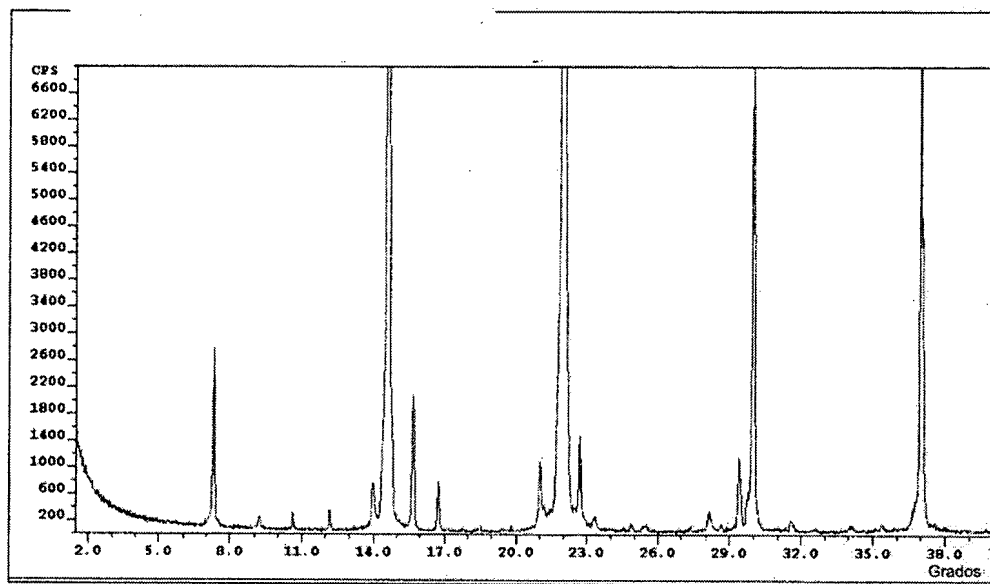


FIGURA 13

14/23

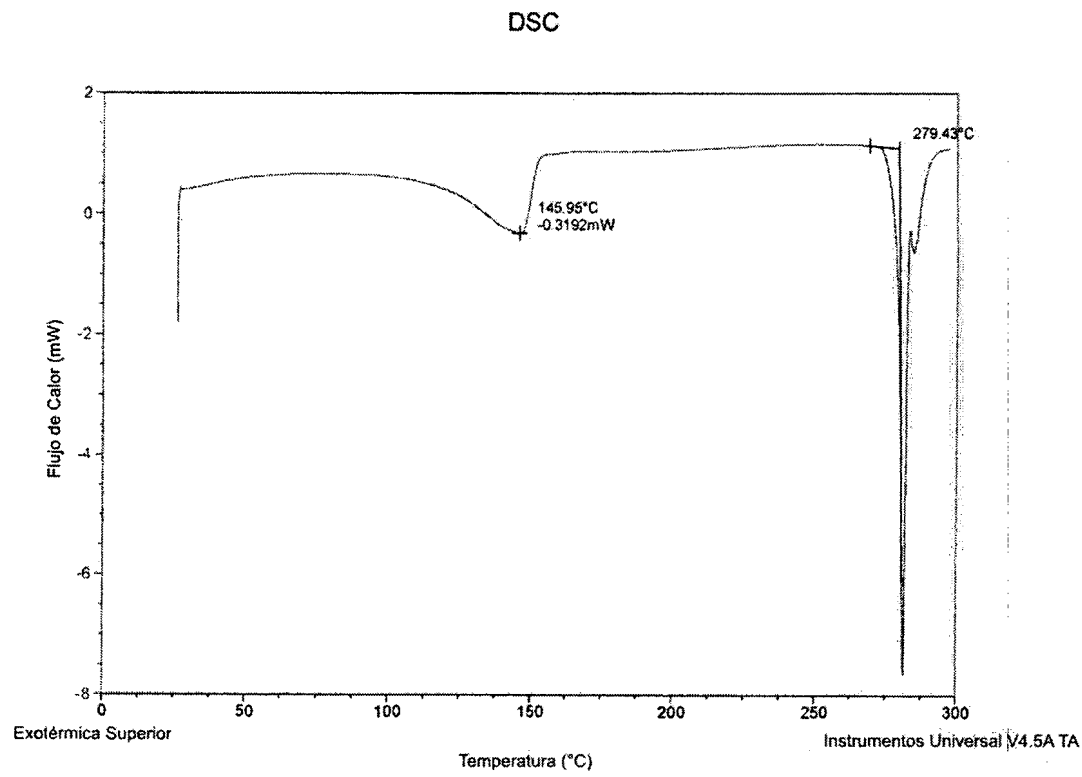


FIGURA 14

15/23

TGA

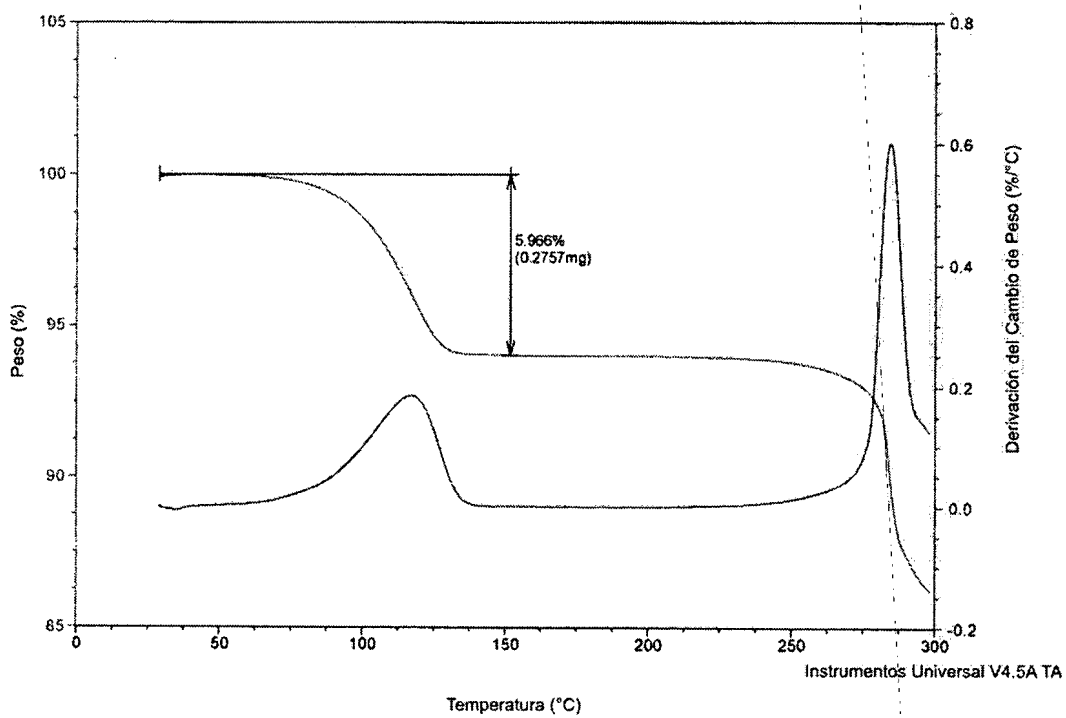


FIGURA 15

16/23

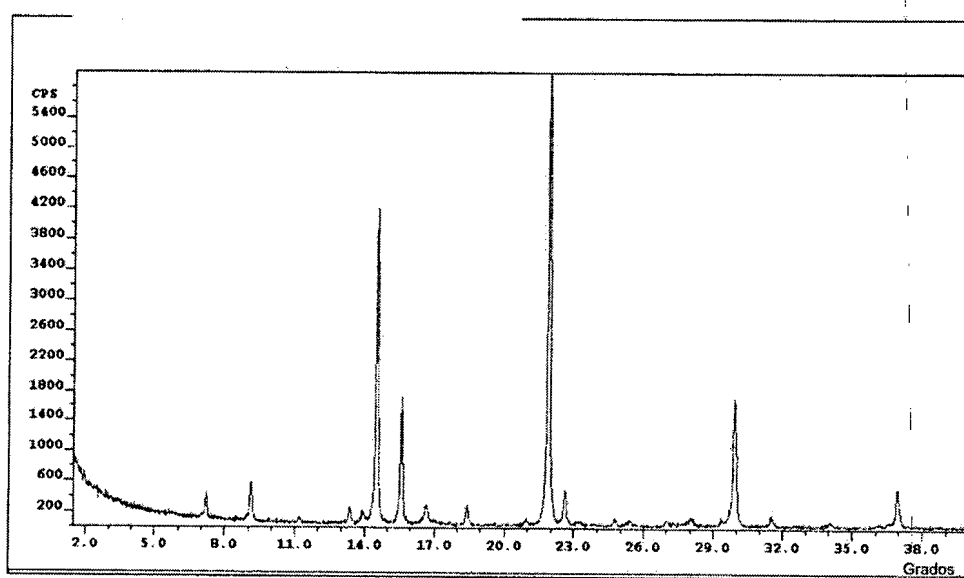


FIGURA 16

17/23

DSC

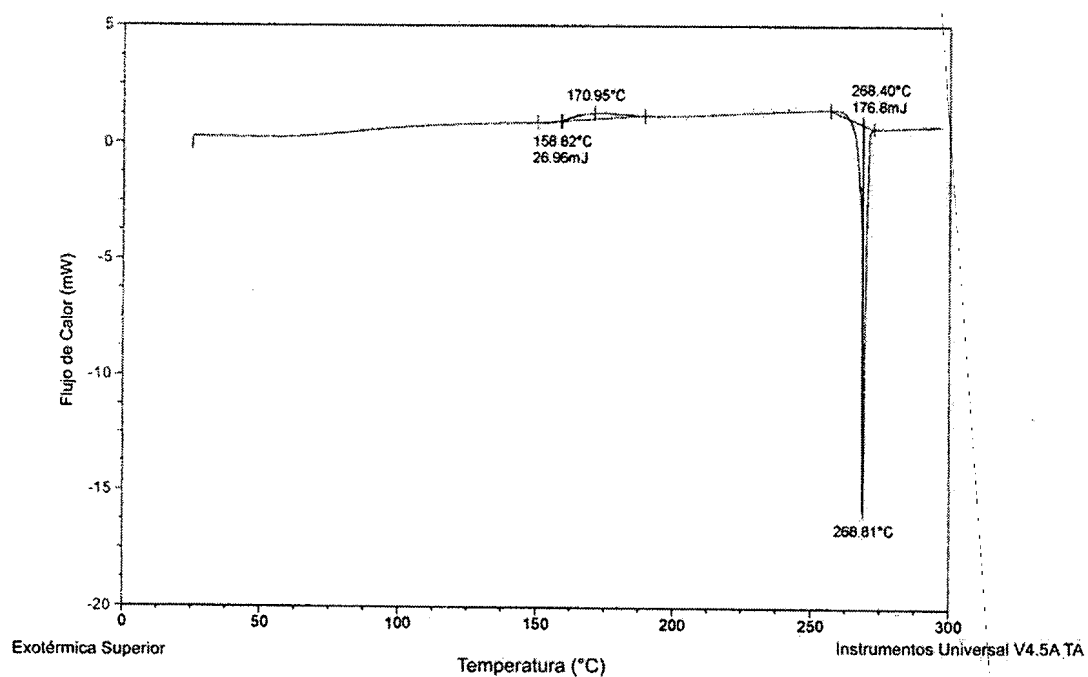


FIGURA 17

18/23

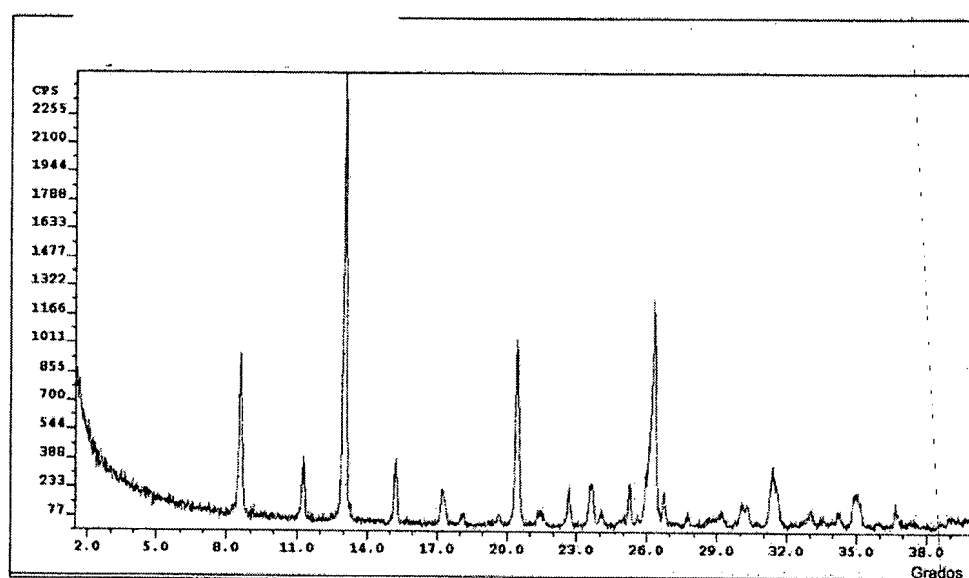


FIGURA 18

19/23

DSC

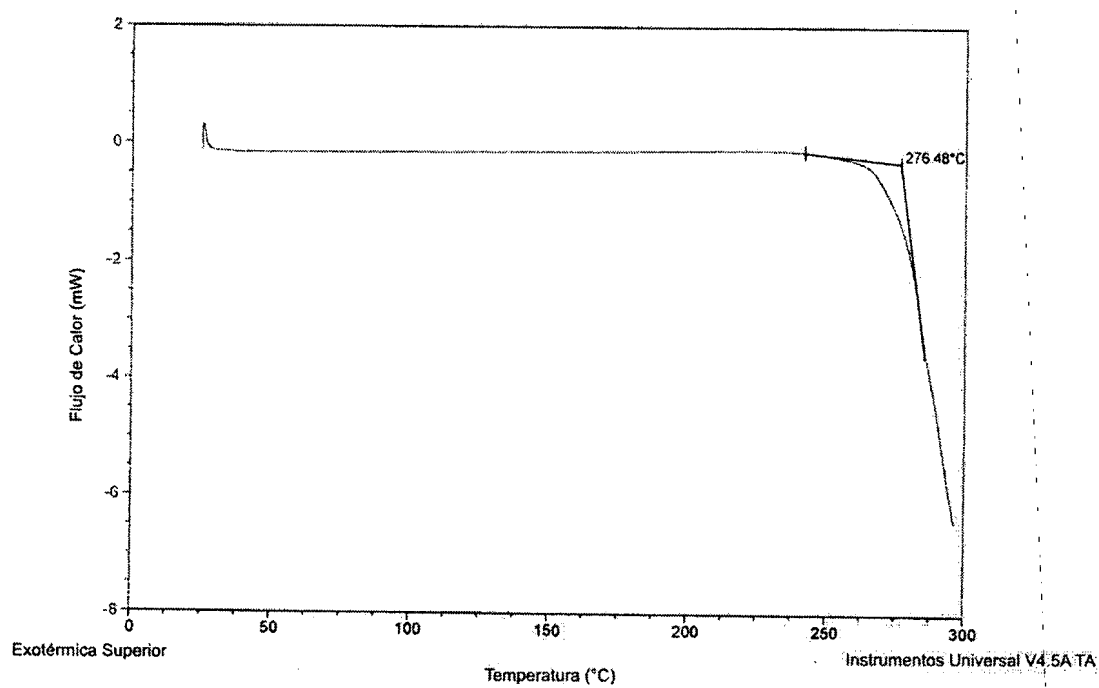


FIGURA 19

20/23

TGA

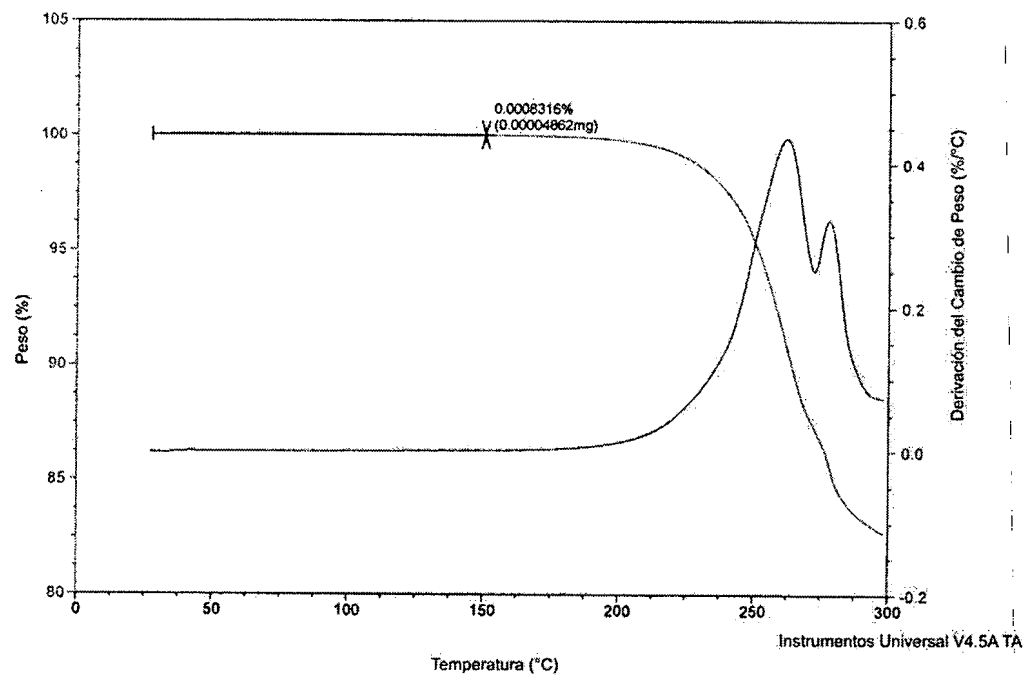


FIGURA 20

21/23

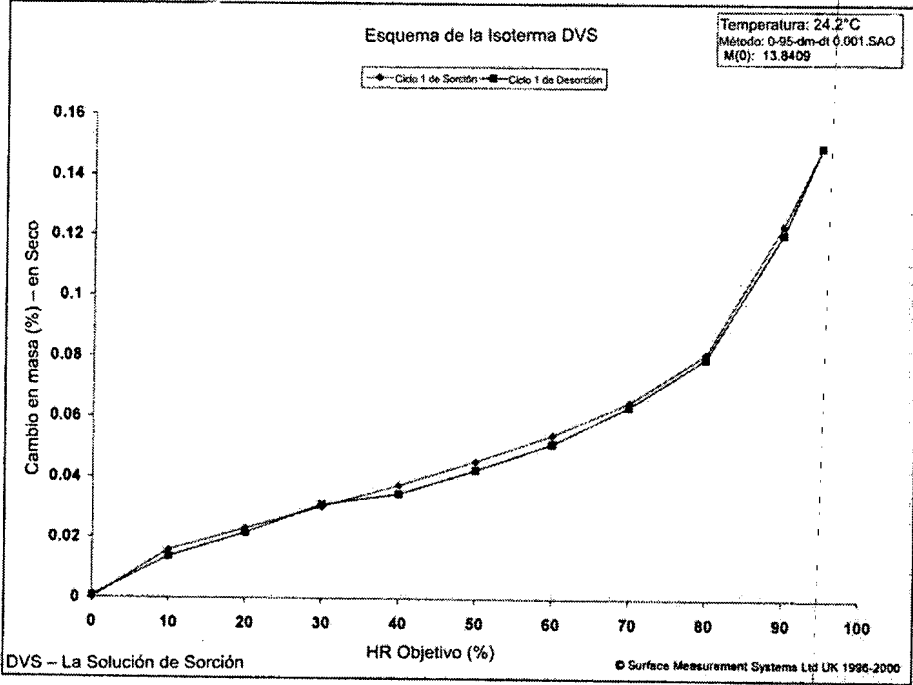
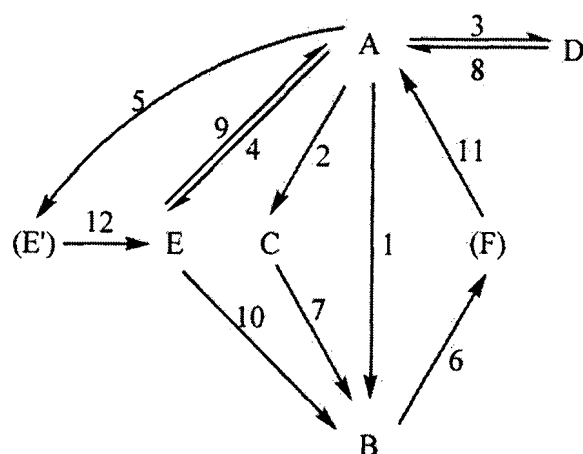


FIGURA 21

22/23

*Figura 22*

23/23



1. Suspensión en MeOH a temperatura ambiente o en acetona, MeCN, o MeOH a 50°C
2. Suspensión en EtOAc, EtOH, IPA, MEK, n-BuOH o THF a 50°C
3. Secado en un horno al vacío a -70°C
4. Suspensión en MeCN o en IPA a temperatura ambiente
5. Suspensión en EtOH a temperatura ambiente
6. Suspensión en agua a temperatura ambiente
7. Suspensión en solventes orgánicos a temperatura ambiente o temperatura elevada
8. Exposición a humedad a temperatura ambiente
9. Suspensión en agua a temperatura ambiente
10. Suspensión en solventes orgánicos a temperatura elevada
11. Suspensión en agua a temperatura ambiente
12. Exposición a humedad en DVS.

Figura 23

Yo (nosotros), **CELGENE CORPORATION**

domiciliado(s) en, 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901, Estados Unidos de América

Nombre(s) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombre(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy . de de 2012

Firma

Nombre:

Cargo

I (We), **CELGENE CORPORATION**

domiciled in, 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 18 day of April 2012

Signature

Name: Robert J. Hugin

Title: Chief Executive Officer

125589 121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0058631	
				Bogotá D.C., Junio 14 de 2013 - 16:32:42	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513312	14/06/2013	13.440.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00	500.000.00	
				\$500.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 13-237717- -00000-0000					
Fecha: 2013-10-07 15:55:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Junio 14 de 2013 - 16:32:46					



No. 13-237717-00000-0000

Fecha: 2013-10-07 15:55:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILI

☐
☐
☐
☐
☐

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 ☐