SALES Y FORMAS POLIMÓRFICAS DE INHIBIDORES DE MENINA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. n.º 63/547,350, presentada el 4 de noviembre de 2023; y la Solicitud Provisional de EE. UU. n.º 63/674,598, presentada el 23 de julio de 2024, cuyo contenido se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad.

ANTECEDENTES

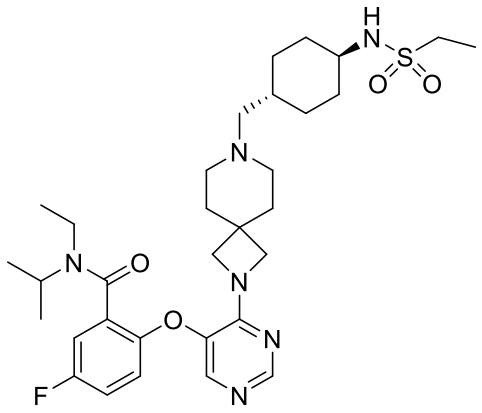
Se ha demostrado que los inhibidores de la interacción de menina-MLL son activos en el tratamiento de diversos cánceres, específicamente diversas leucemias, entre otros. Además, se necesitan formulaciones eficaces en la administración de tales inhibidores. Se ha demostrado que un compuesto, trans N -etil-2-((4-(7-((4-(etilsulfonamido)ciclohexil)metil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)pirimidin-5-il)oxi)-5-fluoro- N -isopropilbenzamida ("Compuesto A") es eficaz en el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que la interacción menina-MLL desempeña una función. El Compuesto A se describe en la solicitud de patente PCT N.º de publicación WO 2017/214367, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Las sales y polimorfos actualmente conocidos del Compuesto A adolecen de (i) una falta de estabilidad tanto en solución como en forma sólida, y (ii) una propensión a formar solvatos indeseables con disolventes orgánicos. Las sales del Compuesto A, los polimorfos del Compuesto A y las formulaciones que comprenden una estabilidad mejorada sin formar solvatos orgánicos siguen siendo una necesidad significativa no satisfecha que se aborda en la presente solicitud.

Además, las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A han padecido baja solubilidad en la forma de comprimido o muy mal sabor en la formulación líquida. Estos desafíos siguen siendo una necesidad clínica no satisfecha, cada una de las cuales se aborda mediante las formulaciones descritas el presente documento.

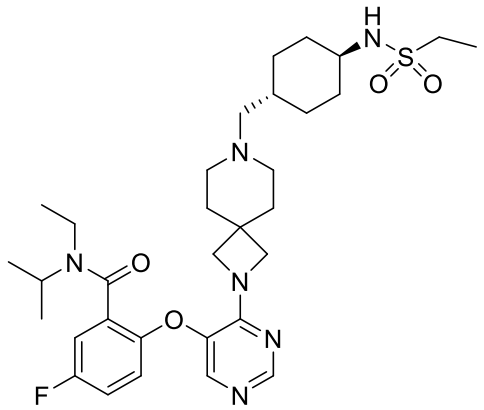
SUMARIO

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en donde el Compuesto A es de la siguiente fórmula:



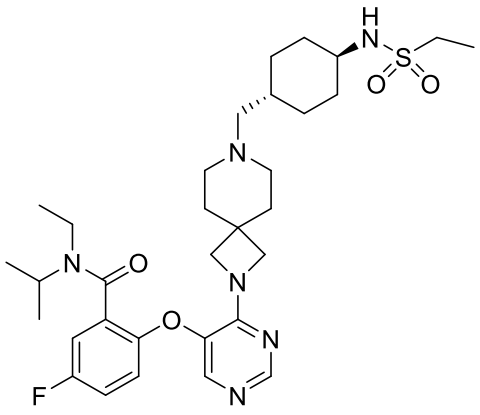
(Compuesto A), caracterizado por picos de PXRD a 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que incluye: de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A (calculada como equivalentes de la base libre)



(Compuesto A), de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio, de aproximadamente 7% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.1% p/p de estearato de magnesio.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que incluye una fase intragranular y una fase extragranular, en donde: (a) la fase intragranular incluye: de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del



Compuesto A; (Compuesto A), y

(b) la fase extragranular incluye: de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/p de estearato de magnesio.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un comprimido que comprende la forma A de monocitrato monohidratado del Compuesto A.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a una formulación líquida que incluye el Compuesto A, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad en la que la interacción de menina-MLL desempeña un papel incluyendo la administración de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un método para preparar comprimidos que incluye la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, incluyendo el método: (a) mezclar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable; (b) añadir un carbonato; (c) mezclar; y (d) comprimir la mezcla para obtener comprimidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta publicación de patente o solicitud de patente con dibujo o dibujos en color previa solicitud y pago de la tasa necesaria.

La FIG 1A. y FIG 1B cada una representa un DRXP de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A. La FIG. 1C representa una XRPD simulada de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 2 representa un FT-IR (infrarrojo por transformada de Fourier) de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 3 representa una DSC de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 4 representa una DVS de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A a 25°C y HR de hasta 90%. La figura muestra que la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A absorbió aproximadamente 1.9% de agua desde 0% hasta 90% de humedad relativa, lo que es coherente con el contenido aproximado de agua del monohidrato. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A no es higroscópica.

La FIG. 5 representa una PSD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A medida mediante difracción láser.

La FIG. 6A representa una XRPD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A. La FIG. 6B representa una XRPD simulada de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma C del Compuesto A.

La FIG. 7 representa una XRPD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma C del Compuesto A.

La FIG. 8 representa una imagen de microscopía de luz polarizada (PLM) la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

La FIG. 9 representa un PLM de cristales en forma de placa del monocitrato de monometanolato del Compuesto A.

La FIG. 10 representa un dibujo del gráfico de elipsoide térmico Oak Ridge (ORTEP) de la estructura molecular del monocitrato de monometanolato del

Compuesto A, con átomos que no son hidrógeno en elipsoides con una probabilidad de 35% átomos de hidrógeno y círculos pequeños. Están presentes enlaces de hidrógeno entre el Compuesto A y el citrato (N-H…O) y entre el Compuesto A y el metanol.

La FIG. 11 representa un dibujo ORTEP de estructura molecular de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma C del Compuesto A, con átomos que no son hidrógeno en elipsoides con una probabilidad de 35% y átomos de hidrógeno en círculos pequeños. Se muestran los enlaces de hidrógeno entre el Compuesto A y citrato (N-H…O) y entre el Compuesto A y el agua.

La FIG. 12 representa el empaquetamiento cristalino del monocitrato monometanolato del Compuesto A (superior, inferior izquierda) y la sal del monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A (superior, inferior derecha), visto a lo largo del eje b cristalográfico (superior) y el eje c (inferior). Metanol (rosa) y agua (roja) representados en un modelo de bolas y varillas.

La FIG. 13 representa patrones de XRPD simulados de sales del compuesto A: A) monocitrato de monometanolato (223 K), b) monohidrato de monocitrato (273 K), c) muestra a granel secada al aire a partir de la cual se aisló el monocristal y d) muestra a granel secada al horno preparada a partir de acetona-agua (90:10 v/v).

La FIG. 14 representa patrones de XRPD de materiales aislados del cribado de polimorfos de la sal de citrato monohidratada del Compuesto A: A) referencia de base libre, b) referencia de la Forma A y c) la Forma C obtenida de MeCN.

La FIG. 15 representa una superposición de termogramas de DSC/TGA de la sal de citrato monohidratada del Compuesto A (Forma C) de MeCN: a) referencia de la Forma C; b) sólido seco de la Forma C.

La FIG. 16 representa patrones de XRPD de materiales aislados del cribado de polimorfos de la sal de citrato monohidratada del Compuesto A en: A) referencia de la Forma B, b) MeOH a 50 °C, c) referencia de la Forma A y d) MeOH.

La FIG. 17 representa patrones de XRPD de materiales aislados del cribado de polimorfos de la sal de citrato monohidratada del Compuesto A en: a) referencia de la Forma A, b) EtOAc, c) MEK, d) THF, e) DCM, y f) tolueno.

La FIG. 18 representa patrones de XRPD de materiales aislados del cribado de polimorfos de la sal de citrato monohidratada del Compuesto A en: a) referencia de la Forma B) IPAC, c) MTBE, d) H_2O, e) 2-Me-THF, f) Acetona/H_2O (7:3), g) Propanol/H_2O (7:3) y h) 1,4-dioxano/H_2O (7:3).

La FIG. 19 representa patrones de XRPD de materiales aislados del cribado de polimorfos de la sal monohidratada de la Forma C de monocitrato del Compuesto A mediante evaporación lenta en: a) referencia de la Forma A, b) Propanol/H_2O (7:3), c) 1,4-dioxano/H_2O (7:3) y d) THF/H_2O (7:3).

La FIG. 20 representa la preparación a mayor escala de la superposición de XRPD del monocitrato de la Forma C del Compuesto A: A) referencia de la Forma C; b) torta húmeda aislada a partir de acetonitrilo; c) sólido seco aislado a partir de acetonitrilo.

La FIG. 21 representa la isoterma de sorción de la referencia de la Forma C de monocitrato del Compuesto A.

La FIG. 22 representa la superposición de XRPD de la Forma C de monocitrato del Compuesto A: A) la Forma C sólida antes de la DVS; b) la Forma C sólida después de la DVS; c) referencia de la Forma A.

La FIG. 23 representa la superposición de DSC/TGA de la Forma C de monocitrato del Compuesto A: A) la Forma C sólida antes de la DVS; b) la Forma C sólida después de la DVS; c) referencia de la Forma A.

La FIG. 24 representa imágenes de PLM de preparación a mayor escala de la Forma C de sal de monocitrato del Compuesto A: A) y b) producto de aumento a escala de la Forma C; c) Forma C sólida antes de DVS; d) Forma C sólida después de la Sorción Dinámica de Vapor (DVS). Cabe destacar que las muestras en c) y d) son la Forma C de referencia y no son muestras de aumento de escala.

La FIG. 25 representa los perfiles de disolución para el Compuesto A AIC y el Producto Farmacéutico BIC en medio de HCl 0.1 N (n = 6 cápsulas cada uno, barras de error de desviación estándar).

La FIG. 26 representa los perfiles de disolución para comprimidos de sesquifumarato del Compuesto A con niveles variables de bicarbonato de sodio (1.0%, 2.5%, 5.0%, y 7.5%) en medios de HCl 0.1 N (n=3 comprimidos cada uno).

La FIG. 27 representa los perfiles de disolución paracomprimidos de Compuesto A citrato fabricados con y sin bicarbonato de sodio 5.0% en medios de HCl 0.1 N (n=6 comprimidos cada uno). La figura también muestra el perfil de disolución de comprimidos de citrato del Compuesto A fabricados con 5.0% bicarbonato de sodio en medios pH 6.8 de fosfato. Los comprimidos sin bicarbonato de sodio se disuelven significativamente más lentamente que los comprimidos con bicarbonato.

La FIG. 28 representa los perfiles de disolución de comprimidos de citrato del Compuesto A en 160 mg sin recubrir y recubiertos a un nivel de recubrimiento de 3%, 5%, y 7% en HCl 0.1 N (n = 6 comprimidos cada uno).

La FIG. 29 representa los perfiles de disolución de comprimidos y cápsulas del Compuesto A. Se muestran barras de error de desviación estándar para cada punto de extracción, la disolución se realizó de acuerdo con las condiciones del método comercial, excepto una velocidad de rotación del baño de cápsulas 113 mg de 75 rpm. n = 12 comprimidos y n = 6 cápsulas de cada lote evaluado.

La FIG. 30 representa el diagrama de flujo de la fabricación de comprimidos del Compuesto A.

La FIG. 31 representa los perfiles de disolución de cápsulas GMP y comprimidos discontinuos de modificación del monocitrato monohidratado del Compuesto A.

La FIG. 32 representa la formación de impurezas A en función de la temperatura, el pH y el tiempo en solución.

La FIG. 33 representa la comparación de los perfiles de disolución para formulaciones de comprimidos con y sin bicarbonato.

La FIG. 34 representa un mapa de fases del monocitrato monohidratado del Compuesto A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona sales y formas salinas polimórficas del Compuesto A que son útiles en la preparación de un medicamento y/o como agentes farmacéuticos. En algunas realizaciones, una o más de las sales y/o formas salinas que se describen en el presente documento se pueden formular en una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un bicarbonato alcalino. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además bicarbonato de sodio o potasio. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende, además, bicarbonato de potasio. En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a un comprimido que comprende una sal de citrato del Compuesto A y/o una(s) forma(s) polimórfica(s) de la sal de citrato del Compuesto A. En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una formulación líquida que comprende el Compuesto A.

Definiciones

Las expresiones "patrón de difracción de rayos X en polvo", "patrón de DRXP", "señal de DRXP", "patrón de difracción de rayos X en polvo", "patrón de DRXP" y "señal de DRXP" se utilizan indistintamente y se refieren al difractograma observado experimentalmente o a los parámetros derivados del mismo. Los patrones de difracción de rayos X en polvo se caracterizan normalmente por la posición de la señal/pico (abscisa) y las intensidades de la señal/pico (ordenada). El término "intensidades de pico" o "intensidades de señal" se refiere a intensidades de señal relativas dentro de un patrón de difracción de rayos X dado. Los factores que pueden afectar a las intensidades relativas de pico/señal son el espesor de la muestra y la orientación preferida (es decir, las partículas cristalinas no se distribuyen aleatoriamente). El término "posiciones de los picos" o "posiciones de las señales", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X en polvo. Las posiciones de pico/señal están directamente relacionadas con

las dimensiones de la celda unitaria. Las señales, identificadas por sus posiciones respectivas, se extraen de los patrones de difracción para las diversas formas polimórficas de sales del Compuesto A.

El término "valor 2 theta", "2θ" o "2 θ" se refiere a la posición de la señal en grados basándose en la configuración experimental del experimento de difracción de rayos X y es una unidad de abscisas común en patrones de difracción. En general, la configuración experimental requiere que si se difracta una reflexión cuando el haz entrante forma un ángulo theta (θ) con un determinado plano de red, el haz reflejado se registra en un ángulo 2 theta (2 θ). Debe entenderse que la referencia en el presente documento a valores 2θ específicos para una forma polimórfica específica pretende indicar los valores 2θ (en grados) medidos usando las condiciones experimentales de difracción de rayos X descritas en el presente documento.

Los "efectos de orientación preferidos" se refieren a intensidades de señal variables o diferencias de intensidad relativa entre diferentes mediciones de PXRD de las mismas muestras que pueden deberse a la orientación de las partículas. Sin desear quedar ligados a la teoría, en la PXRD puede ser deseable tener una muestra en la que las partículas se orientan aleatoriamente (por ejemplo, un polvo). Sin embargo, puede ser difícil o, en algunos casos, imposible lograr orientaciones de partículas verdaderamente aleatorias en la práctica. A medida que aumenta el tamaño de partícula, puede disminuirse la aleatoriedad de la orientación de partículas, conduciendo a mayores desafíos al lograr una orientación preferida. Sin desear quedar ligados a la teoría, un tamaño de partícula más pequeño puede reducir los desafíos técnicos asociados con la orientación preferida y permitir una representación más precisa de los picos/señales. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá cómo reducir o mitigar los efectos de orientación preferidos y reconocerá los efectos de orientación preferidos que pueden existir incluso entre dos mediciones diferentes de la misma muestra. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las diferencias en la resolución o las intensidades de señal relativas se pueden atribuir a efectos de orientación preferidos.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "sustancialmente puro", haciendo referencia a una sal particular (o a una mezcla de dos o más sales) de un compuesto, indica que la sal (o una mezcla) incluye menos de 10%, menos de 5%, menos de 3%, menos de 1%, menos de 0.5%, menos de 0.2%, o menos de 0.1% en peso de impurezas, incluyendo otras formas de sal del compuesto. Dicha pureza puede determinarse, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "sustancialmente pura", cuando se usa en referencia a una forma polimórfica de una sal del compuesto A, significa una muestra de una forma polimórfica del compuesto que tiene una pureza mayor de aproximadamente 90%, incluyendo mayor de aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, y aproximadamente 99%, y también incluyendo igual a aproximadamente 100% del compuesto, basándose en el peso del compuesto. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto, y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma polimórfica de la sal del Compuesto A se puede considerar sustancialmente pura en el sentido de que tiene una pureza superior a aproximadamente 90% de una forma polimórfica de la sal del Compuesto A, medida por medios que en este momento son conocidos y generalmente aceptados en la técnica, donde la cantidad restante de menos de aproximadamente 10% de material comprende otra(s) forma(s) del compuesto de la sal del Compuesto A y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento. La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polimorfo" o "forma de sal" se refiere a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto y otras formas moleculares en estado sólido incluyendo pseudopolimorfos, tales como hidratos

(por ejemplo, agua unida presente en la estructura cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes unidos distintos del agua) del mismo compuesto. Diferentes polimorfos cristalinos tienen diferentes estructuras cristalinas debido a un empaquetamiento diferente de las moléculas en la red. Esto da como resultado una simetría cristalina y/o parámetros de celda unitaria diferentes que influyen directamente en sus propiedades físicas tales como las características de difracción de rayos X de los cristales o polvos. Un polimorfo diferente, por ejemplo, difractará en general en un conjunto diferente de ángulos y proporcionará diferentes valores para las intensidades. Por lo tanto, la difracción de rayos X en polvo puede usarse para identificar diferentes polimorfos, o una forma sólida que comprende más de un polimorfo, de una manera reproducible y fiable (S. Byrn et al, Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations, Pharmaceutical research, Vol. 12, N.o 7, pág. 945-954, 1995; J. K. Haleblian y W. McCrone, Pharmaceutical Applications of Polymorphism, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 58, N.o 8, pág. 91 1 -929, 1969).

Las formas polimórficas cristalinas son de interés para la industria farmacéutica y especialmente para las implicadas en el desarrollo de formas farmacéuticas adecuadas. Si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos o de estabilidad, la forma farmacéutica exacta usada o estudiada puede no ser comparable de un lote a otro. También es deseable disponer de procesos para producir un compuesto con la forma polimórfica seleccionada con una pureza elevada cuando el compuesto se utilice en estudios clínicos o productos comerciales, ya que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas polimórficas pueden presentar una mayor estabilidad termodinámica o se pueden fabricar más fácilmente con una pureza elevada en grandes cantidades y, por lo tanto, son más adecuadas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas. Determinados polimorfos pueden presentar otras propiedades físicas ventajosas tales como la falta de tendencias higroscópicas, solubilidad mejorada y velocidades de disolución mejoradas debido a diferentes energías de la red.

El término "amorfo" se refiere a cualquier sustancia sólida que (i) carezca de orden en tres dimensiones, o (ii) muestre orden en menos de tres dimensiones, orden solo en distancias cortas (por ejemplo, menos de 10 A), o ambas. Por lo tanto, las sustancias amorfas incluyen materiales parcialmente cristalinos y mesofases cristalinas con, por ejemplo, orden traduccional unidimensional o bidimensional (cristales líquidos), trastorno orientacional (cristales desordenados orientalmente) o trastorno conformacional (cristales desordenados conformacionalmente). Los sólidos amorfos pueden caracterizarse mediante técnicas conocidas, incluyendo cristalografía de difracción de rayos X en polvo (PXRD), espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes), calorimetría diferencial de barrido (DSC) o alguna combinación de estas técnicas. Los sólidos amorfos proporcionan patrones de PXRD difusos, que normalmente comprenden una o dos señales de atólbuto (es decir, picos/señales que tienen anchos de base de aproximadamente 5° 2θ o superiores).

El término "cristalina" se refiere a cualquier sustancia sólida que presenta un orden tridimensional, que, a diferencia de una sustancia sólida amorfa, proporciona un patrón de PXRD distintivo con señales definidas nítidamente.

En algunas realizaciones, la expresión "Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" es una forma cristalina, amorfa o polimórfica.

El término "temperatura ambiente" se refiere a una condición de temperatura que se encuentra típicamente en una configuración de laboratorio. Esto incluye el intervalo de temperatura aproximada de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

El término "cantidad detectable" se refiere a una cantidad o cantidad por unidad de volumen que puede detectarse usando técnicas convencionales, tales como difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, HPLC, espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopía de Raman y similares.

El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente (por ejemplo, etanol). Cuando el disolvente está estrechamente unido al fármaco, el complejo resultante tendrá una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente está débilmente unido, como en los solvatos del canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, el complejo puede ser no estequiométrico.

El término "hidrato" describe un solvato que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

El término "humedad relativa" se refiere a la relación de la cantidad de vapor de agua en el aire a una temperatura dada con respecto a la cantidad máxima de vapor de agua que puede mantenerse a esa temperatura y presión, expresada como un porcentaje.

El término "intensidad relativa" se refiere a un valor de intensidad derivado de un patrón de difracción de rayos X de muestra. A la escala completa del intervalo de ordenadas para un patrón de difracción se le asigna un valor de 100. Un pico/señal que tiene una intensidad que se encuentra de aproximadamente 50% y aproximadamente 100% en esta intensidad de escala se denomina muy fuerte (vs); un pico que tiene una intensidad que se encuentra de aproximadamente 50% y aproximadamente 25% se denomina fuerte (s). Picos/señales más débiles adicionales están presentes en patrones de difracción típicos y también son características de un polimorfo dado, en donde los picos/señales adicionales se denominan medio (m), débil (w) y muy débil (vw).

El término "suspensión densa" se refiere a una sustancia sólida suspendida en un medio líquido, normalmente agua o un disolvente orgánico.

El término "al vacío" se refiere a presiones típicas obtenibles mediante una bomba de vacío de diafragma sin aceite o aceite de laboratorio.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo

descrita en el presente documento, y otros componentes químicos, tales como vehículos, diluyentes, vehículos y/o excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, tal como un ser humano u otros mamíferos. Para evitar dudas, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" (por ejemplo, composición farmacéutica líquida) es equivalente y sustituible por el término "formulación" (por ejemplo, formulación líquida).

El término "farmacéuticamente aceptable", "portador", "diluyente", "vehículo" o "excipiente" se refiere a un material (o materiales) que puede incluirse con un agente farmacéutico particular para formar una composición farmacéutica y puede ser sólido o líquido. Los portadores sólidos ilustrativos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Algunos portadores líquidos ilustrativos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir material de liberación prolongada o de retraso temporal conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo y similares.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el grado de la afección; y el agente terapéutico o la combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar mediante experimentación rutinaria que está comprendida en las competencias y el criterio del médico.

El término "tratar", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, o inhibir el progreso del trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de "tratar" como se define inmediatamente antes. Por ejemplo, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" pueden referirse a un método para aliviar o anular un trastorno particular y/o uno o más de sus síntomas concomitantes.

Tal como se utiliza en la presente, "sujeto" se refiere a un ser humano o animal (en el caso de un animal, el sujeto puede ser un mamífero). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un hombre. En algunas realizaciones, el sujeto es una mujer. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente adulto o pediátrico.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "p/p" o "peso por peso" se refiere a una relación entre el peso del componente designado frente al peso de la composición completa.

Un experto en la técnica apreciará que la expresión "calculado como equivalentes de base libre", tal como se utiliza en el presente documento hace referencia a una cantidad de una sal (por ejemplo, una sal monohidratada de monocitrato) que necesitaría estar presente en una forma farmacéutica cuando se proporciona una cantidad específica de la base libre.

A menos que se indique explícitamente lo contrario, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" son sinónimos. En algunas realizaciones, "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia a una cantidad, un valor o una duración citados, ± 10%, ± 8%, ± 6%, ± 5%, ± 4%,± 2%, ± 1%, o ± 0.5%. En otra realización, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia a una cantidad, un valor o una duración enumerados, de ± 10%, ± 8%,± 6%, ± 5%, ± 4%, o ± 2%. En otra realización más, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia a una cantidad, un valor o una duración enumerados, ±5%. En

otra realización más, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia a una cantidad, un valor o una duración enumerados, de ± 2% o ± 1%.

Cuando los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se usan al citar picos/señales de XRPD, estos términos hacen referencia al pico de difracción de rayos X en polvo mencionado ± 0.3 °2θ, ± 0.2 °2θ o ± 0.1 °2θ. En algunas realizaciones, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia al pico/señal de difracción de rayos X en polvo enumerada ± 0.2 °2θ. En otra realización, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" hacen referencia a la señal/pico de difracción de rayos X en polvo enumerado ± 0.1 °2θ.

Cuando los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se usan al citar el intervalo de temperatura o temperatura, estos términos hacen referencia al intervalo de temperatura o temperatura ± 5°C, ± 2°C o ± 1°C. En otra realización, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren al intervalo de temperatura o temperatura citado ± 2°C.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, está abarcado dentro de la presente divulgación. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la divulgación. Cuando se expresa un intervalo entre dos valores, se entiende que ambos extremos están incluidos en el intervalo a menos que el contexto dicte lo contrario.

Como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos de la presente divulgación en donde el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen,

aunque no de forma limitativa, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos orgánicos atóxicos.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos), como se definen en el presente documento, de la misma sal.

Se forma una amplia diversidad de sales farmacéuticamente aceptables a partir del inhibidor de menina e incluye: Sales de adición de ácido formadas haciendo reaccionar el inhibidor de menina con un ácido orgánico, que incluye ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxil alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, aminoácidos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p -toluenosulfónico, ácido salicílico y similares; sales de adición de ácido formadas haciendo reaccionar el inhibidor de menina con un ácido inorgánico, que incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" en referencia al inhibidor de menina se refiere a una sal del inhibidor de menina, que no provoca irritación significativa a un mamífero al que se administra y no anula sustancialmente la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

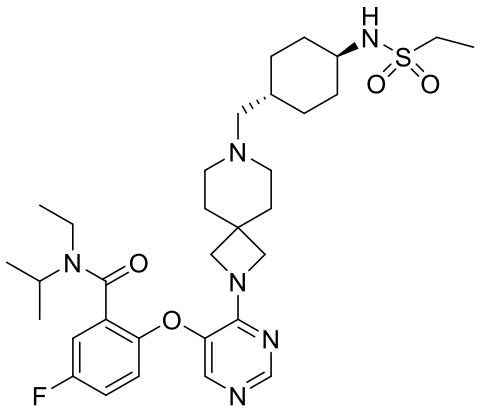
Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman

durante el proceso de formación o aislamiento del producto con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metanol, metil terc-butil éter (MTBE), diisopropil éter (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, cetona isobutil metílica (MIBK), cetona etil metílica (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo, y similares. En algunas realizaciones, los solvatos se forman usando, pero sin limitación, disolvente(s) de Clase 3. Las categorías de disolventes se definen, por ejemplo, en la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurezas: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol.

En algunas realizaciones, los solvatos del Compuesto A, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los solvatos del Compuesto A son anhidros. En algunas realizaciones, el compuesto A, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se encuentran en forma no solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto A, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, existen en forma no solvatada y son anhidras.

En algunas realizaciones, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara de diversas formas, incluyendo, pero sin limitarse a, fase amorfa, formas cristalinas, formas molidas y formas nanoparticuladas. En algunas realizaciones, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo y anhidro. En algunas realizaciones, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino y anhidro.

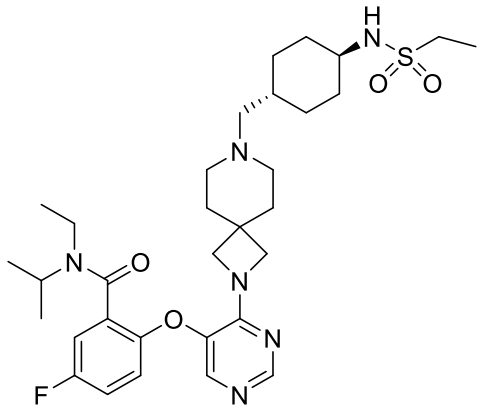
En algún aspecto, la presente divulgación se refiere a una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en donde el Compuesto A es de la siguiente fórmula:



(Compuesto A).

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p de un Compuesto A.

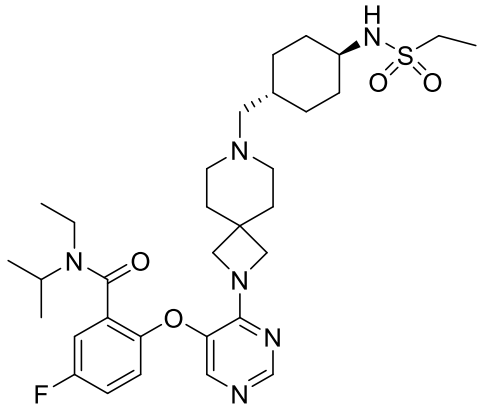


(Compuesto A), y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

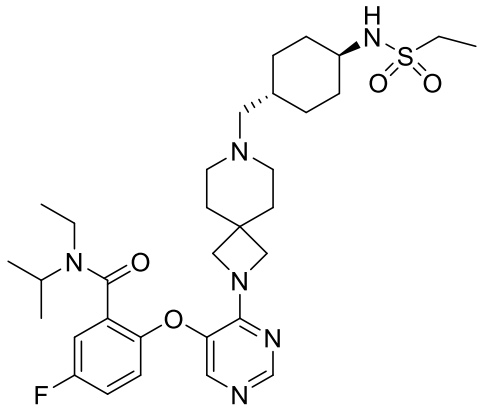


(Compuesto A), y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un comprimido que comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A), y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de un aglutinante.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de un bicarbonato.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

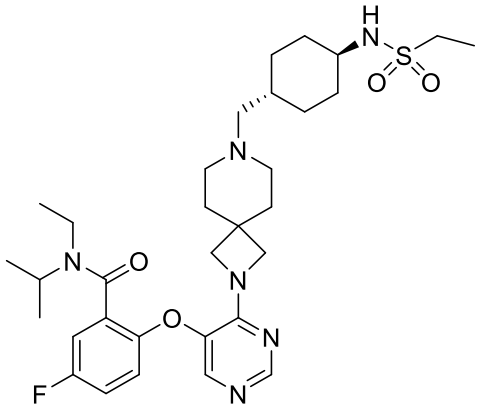
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A),

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

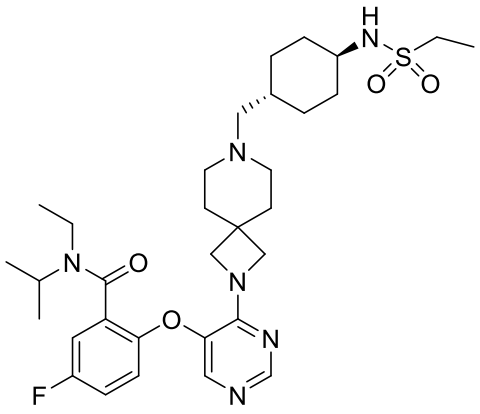
de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 15% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A), y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un deslizante.

En algunas realizaciones, la fase intragranular de la composición farmacéutica comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la fase intragranular de la composición farmacéutica comprende además:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la fase intragranular de la composición farmacéutica comprende además:

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

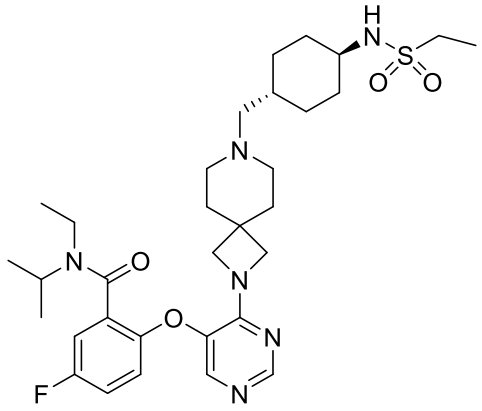
de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A), y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

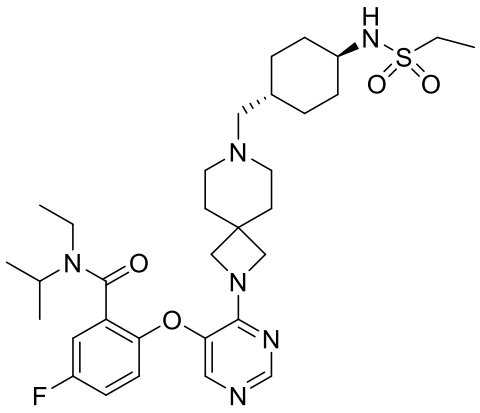
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A),

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

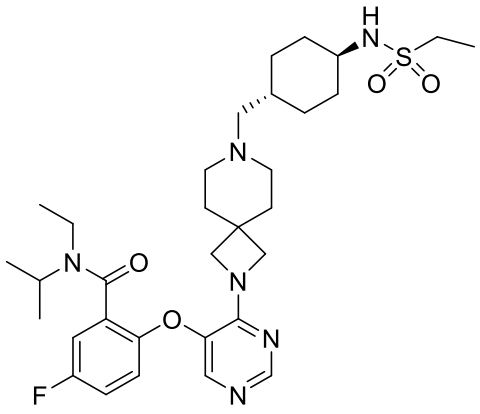
de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A),

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

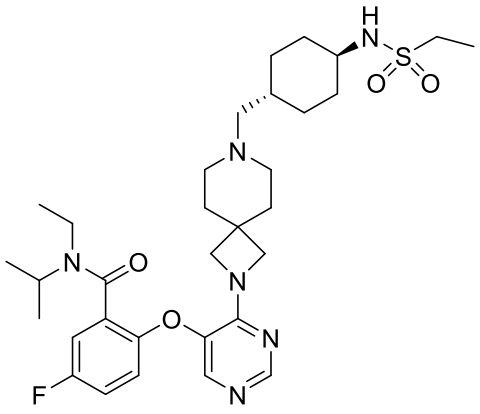
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido recubierto con película.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A), y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la fase intragranular de la composición farmacéutica comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para preparar comprimidos que comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A utilizando etapas que comprenden:

(a) mezclar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A con un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba) para formar una premezcla,

(b) mezclar la premezcla con los excipientes restantes para formar una mezcla intragranular.

(c) compactar con rodillo y moler la mezcla intragranular para generar gránulos molidos,

(d) mezclar los gránulos molidos con un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) para obtener una mezcla final,

(e) comprimir la mezcla final en forma de comprimidos,

(f) recubrir con película los comprimidos para formar comprimidos recubiertos, y

(g) envasar los comprimidos recubiertos (por ejemplo, en botellas o blísteres).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formulación líquida.

En algunas realizaciones, el Compuesto A está presente en la formulación líquida de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p.

En algunas realizaciones, la divulgación de la solicitud se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesite.

Formas cristalinas del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el Compuesto A puede formar una sal con ácido cítrico. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A descrita en el presente documento existe en una forma cristalina. Todas las señales de PXRD descritas en el presente documento están en °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1). Adicionalmente, los espectros PXRD se obtienen utilizando rayos X Kα1 de Cu a una longitud de onda de 1.5406 Å.

Sal de citrato del Compuesto A y formas polimórficas de la misma

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una sal de citrato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) es amorfa.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) es cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma A polimórfica cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma B polimórfica cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma C polimórfica cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal de monocitrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal de hidrato de monocitrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal de monocitrato monohidratado (también denominada sal hidratada de citrato del Compuesto A).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A tiene una estabilidad mejorada en comparación con la sal de fumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es un hidrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es anhidra.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal de monocitrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal de monocitrato monohidratada.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal 1:2 Compuesto A:citrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal 2:1 Compuesto A:citrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal 1:1 Compuesto A:citrato.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal 1:1 de Compuesto A:citrato.

En algunas realizaciones, la sal monocitrato del Compuesto A es un hidrato.

En algunas realizaciones, la sal monocitrato del Compuesto A es un monohidrato.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente 165°C a aproximadamente 175°C o de aproximadamente 177°C a aproximadamente 187°C medido mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por un punto de fusión de de aproximadamente 165°C y aproximadamente 175°C, y de aproximadamente 177°C y aproximadamente 187°C medido mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por DSC que tiene un punto de fusión a aproximadamente 169.9°C o aproximadamente 182.6°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por DSC que tiene picos de fusión a aproximadamente 169.9°C y aproximadamente 182.6°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por DSC que tiene punto de fusión a aproximadamente 169.9°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A se caracteriza por DSC que tiene un punto de fusión a aproximadamente 182.6°C. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A no es higroscópica.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A presenta no higroscopicidad entre 0 y 90% HR a entre 25°C y 45°C (por ejemplo, menos de 0.2% p/p de captación de agua).

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(10) de la sal de citrato del Compuesto A varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 2-25 µm, aproximadamente 2-24 µm, aproximadamente 2-23 µm, aproximadamente 2-22 µm, aproximadamente 2-21 µm, aproximadamente 2-20 µm, aproximadamente 2-19 µm, aproximadamente 2-18 µm, aproximadamente 2-17 µm, aproximadamente 2-16 µm, aproximadamente 2-15 µm, aproximadamente 2-14 µm, aproximadamente 2-13 µm, aproximadamente 2-12 µm, aproximadamente 2-11 µm, aproximadamente 2-10 µm, aproximadamente 2-9 µm, aproximadamente 2-8 µm, aproximadamente 2-7 µm, aproximadamente 2-6 µm, aproximadamente 2-5 µm, aproximadamente 2-4 µm o aproximadamente 2-3 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(10) de la sal de citrato del Compuesto A es aproximadamente 1 µm, aproximadamente 2 µm, aproximadamente 3 µm, aproximadamente 4 µm o aproximadamente 5 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(50) de la sal de citrato del Compuesto A varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm,

aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 3-20 µm, aproximadamente 3-19 µm, aproximadamente 3-18 µm, aproximadamente 3-17 µm, aproximadamente 3-16 µm, aproximadamente 3-15 µm, aproximadamente 3-14 µm, aproximadamente 3-13 µm, aproximadamente 3-12 µm, aproximadamente 3-11 µm, aproximadamente 3-10 µm, aproximadamente 3-9 µm, aproximadamente 3-8 µm, aproximadamente 3-7 µm, aproximadamente 3-6 µm, aproximadamente 3-5 µm, aproximadamente 3-4 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm o aproximadamente 5-6 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(50) de la sal de citrato del Compuesto A es aproximadamente 2 µm, aproximadamente 3 µm, aproximadamente 4 µm, aproximadamente 5 µm, aproximadamente 6 µm, aproximadamente 7 µm, aproximadamente 8 µm, aproximadamente 9 µm, aproximadamente 10 µm, aproximadamente 11 µm, o aproximadamente 12 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(90) de la sal de citrato del Compuesto A varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm,

aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente 10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente 15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(90) de la sal de citrato del Compuesto A es aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A tiene un tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm,

aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente 10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente 15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio de la sal de citrato del Compuesto A es de aproximadamente 10 µm, aproximadamente 11 µm, aproximadamente 12 µm, aproximadamente 13 µm, aproximadamente 14 µm, aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente

1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente 10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente 15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula mediano de la sal de citrato del Compuesto A es de aproximadamente 10 µm, aproximadamente 11 µm, aproximadamente 12 µm, aproximadamente 13 µm, aproximadamente 14 µm, aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm,

aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(90)$ de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(50)$ de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 10 µm.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(10)$ de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 1A.

Tabla 1A. PXRD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

Posición [°2θ]	**Int. Int [%]**	**Posición [°2θ]**	**Int. Int [%]**
3.4	5.73	5.2	38.22
3.5	3.05	6.0	2.59
3.7	6.64	6.4	2.45
4.3	3.81	6.8	2.91
4.7	5.07	7.6	2.80

Posición [°2θ]	Int. Int [%]
7.9	3.12
8.3	2.19
8.7	1.82
9.5	1.90
10.0	2.35
10.1	3.16
10.2	3.69
10.4	6.07
11.2	21.52
11.5	5.95
11.8	100.00
12.4	10.25
12.6	23.90
12.8	4.57
13.1	3.24
13.4	4.21
13.7	3.15
14.2	16.31
14.5	1.85
14.8	1.58
15.3	8.87
15.6	1.68
16.2	37.81
16.9	70.43
17.2	27.94
17.8	12.63
18.2	12.88
18.7	2.32

Posición [°2θ]	Int. Int [%]
19.0	4.19
19.2	34.36
19.9	12.21
20.2	10.88
20.4	23.04
20.7	15.84
20.9	28.59
21.2	20.12
21.6	2.93
22.3	6.79
23.0	8.69
23.5	2.72
23.8	6.15
24.2	4.60
24.6	3.95
24.9	10.58
25.3	1.73
25.5	2.85
26.1	9.16
26.5	9.29
26.7	5.95
26.9	7.79
27.5	3.75
28.1	3.12
28.5	8.89
29.1	1.01
29.3	1.20
29.8	4.47

Posición [°2θ]	Int. Int [%]
30.3	1.34
30.7	2.95
30.9	1.57
31.2	1.67
32.0	4.46
32.6	2.60
33.3	3.47
33.7	1.67
34.6	0.41
35.0	1.37
35.7	4.60
36.1	1.30

Posición [°2θ]	Int. Int [%]
36.9	3.51
37.3	1.55
38.4	3.88
38.9	2.07
39.5	0.52
39.9	0.54
41.0	1.15
41.4	1.12
42.0	1.28
42.7	1.16
44.0	0.58

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 95 % similar al mostrado en la FIG. 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 90 % similar al mostrado en la FIG. 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 85 % similar al mostrado en la FIG. 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una señal de PXRD a 11.8 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una señal de PXRD a 11.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una señal de PXRD a 12.6 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una señal de PXRD a 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que

consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el

grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que

consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ, y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el

grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del

grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ y 21.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 14.2 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ, y 24.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y

cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y uno, sesenta y dos, sesenta y tres, sesenta y cuatro, sesenta y cinco, sesenta y seis, sesenta y siete, sesenta y ocho, sesenta y nueve, setenta, setenta y uno, setenta y dos, setenta y tres, setenta y cuatro, setenta y cinco, setenta y seis, setenta y siete, setenta y ocho, setenta y nueve, ochenta, ochenta y uno, ochenta y dos, ochenta y tres, ochenta y cuatro, ochenta y cinco, ochenta y seis, ochenta y siete, ochenta y ocho u ochenta y nueve señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y uno o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o más, sesenta y cuatro o más, sesenta y cinco o más, sesenta y seis o más, sesenta y siete o más, sesenta

y ocho o más, sesenta y nueve o más, setenta o más, setenta y uno o más, setenta y dos o más, setenta y tres o más, setenta y cuatro o más, setenta y cinco o más, setenta y seis o más, setenta y siete o más, setenta y ocho o más, setenta y nueve o más, ochenta o más, ochenta y uno o más, ochenta y dos o más, ochenta y tres o más, ochenta y cuatro o más, ochenta y cinco o más, ochenta y seis o más, ochenta y siete o más, ochenta y ocho u ochenta y nueve señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y uno, sesenta y dos, sesenta y tres, sesenta y cuatro, sesenta y cinco, sesenta y seis, sesenta y siete, sesenta y ocho, sesenta y nueve, setenta, setenta y uno, setenta y dos, setenta y tres, setenta y cuatro, setenta y cinco, setenta y seis, setenta y siete, setenta y ocho, setenta y nueve, ochenta, ochenta y uno, ochenta y dos, ochenta y tres, ochenta y cuatro, ochenta y cinco, ochenta y seis, ochenta y siete, ochenta y ocho u ochenta y nueve señales de XRPD seleccionadas entre 3.4 °2θ, 3.5 °2θ, 3.7 °2θ, 4.3 °2θ, 4.7 °2θ, 5.2 °2θ, 6.0 °2θ, 6.4 °2θ, 6.8 °2θ, 7.6 °2θ, 7.9 °2θ, 8.3 °2θ, 8.7 °2θ, 9.5 °2θ, 10.0 °2θ, 10.1 °2θ, 10.2 °2θ, 10.4 °2θ, 11.2 °2θ, 11.5 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 12.8 °2θ, 13.1 °2θ, 13.4 °2θ, 13.7 °2θ, 14.2 °2θ, 14.5 °2θ, 14.8 °2θ, 15.3 °2θ, 15.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 18.7 °2θ, 19.0 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ, 21.6 °2θ, 22.3 °2θ, 23.0 °2θ, 23.5

°2θ, 23.8 °2θ, 24.2 °2θ, 24.6 °2θ, 24.9 °2θ, 25.3 °2θ, 25.5 °2θ, 26.1 °2θ, 26.5 °2θ, 26.7 °2θ, 26.9 °2θ, 27.5 °2θ, 28.1 °2θ, 28.5 °2θ, 29.1 °2θ, 29.3 °2θ, 29.8 °2θ, 30.3 °2θ, 30.7 °2θ, 30.9 °2θ, 31.2 °2θ, 32.0 °2θ, 32.6 °2θ, 33.3 °2θ, 33.7 °2θ, 34.6 °2θ, 35.0 °2θ, 35.7 °2θ, 36.1 °2θ, 36.9 °2θ, 37.3 °2θ, 38.4 °2θ, 38.9 °2θ, 39.5 °2θ, 39.9 °2θ, 41.0 °2θ, 41.4 °2θ, 42 °2θ, 42.7 °2θ, y 44.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y uno o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o más, sesenta y cuatro o más, sesenta y cinco o más, sesenta y seis o más, sesenta y siete o más, sesenta y ocho o más, sesenta y nueve o más, setenta o más, setenta y uno o más, setenta y dos o más, setenta y tres o más, setenta y cuatro o más, setenta y cinco o más, setenta y seis o más, setenta y siete o más, setenta y ocho o más, setenta y nueve o más, ochenta o más, ochenta y uno o más, ochenta y dos o más, ochenta y tres o más, ochenta y cuatro o más, ochenta y cinco o más, ochenta y seis o más, ochenta y siete o más, ochenta y ocho u ochenta y nueve señales de XRPD

seleccionadas entre 3.4 °2θ, 3.5 °2θ, 3.7 °2θ, 4.3 °2θ, 4.7 °2θ, 5.2 °2θ, 6.0 °2θ, 6.4 °2θ, 6.8 °2θ, 7.6 °2θ, 7.9 °2θ, 8.3 °2θ, 8.7 °2θ, 9.5 °2θ, 10.0 °2θ, 10.1 °2θ, 10.2 °2θ, 10.4 °2θ, 11.2 °2θ, 11.5 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.6 °2θ, 12.8 °2θ, 13.1 °2θ, 13.4 °2θ, 13.7 °2θ, 14.2 °2θ, 14.5 °2θ, 14.8 °2θ, 15.3 °2θ, 15.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 17.8 °2θ, 18.2 °2θ, 18.7 °2θ, 19.0 °2θ, 19.2 °2θ, 19.9 °2θ, 20.2 °2θ, 20.4 °2θ, 20.7 °2θ, 20.9 °2θ, 21.2 °2θ, 21.6 °2θ, 22.3 °2θ, 23.0 °2θ, 23.5 °2θ, 23.8 °2θ, 24.2 °2θ, 24.6 °2θ, 24.9 °2θ, 25.3 °2θ, 25.5 °2θ, 26.1 °2θ, 26.5 °2θ, 26.7 °2θ, 26.9 °2θ, 27.5 °2θ, 28.1 °2θ, 28.5 °2θ, 29.1 °2θ, 29.3 °2θ, 29.8 °2θ, 30.3 °2θ, 30.7 °2θ, 30.9 °2θ, 31.2 °2θ, 32.0 °2θ, 32.6 °2θ, 33.3 °2θ, 33.7 °2θ, 34.6 °2θ, 35.0 °2θ, 35.7 °2θ, 36.1 °2θ, 36.9 °2θ, 37.3 °2θ, 38.4 °2θ, 38.9 °2θ, 39.5 °2θ, 39.9 °2θ, 41.0 °2θ, 41.4 °2θ, 42 °2θ, 42.7 °2θ, y 44.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 1B.

Tabla 1B. PXRD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A simulada, (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

Pos. [°2θ]	**Int. Int [%]**
5.2	12.11
8.1	2.64
10.4	3.09
11.3	45.58
11.8	78.63
12.4	20.00
12.7	53.78
12.9	11.94
13.2	3.22
13.5	4.05
13.8	4.43

14.3	25.49
15.4	8.65
16.3	37.75
17.0	100.00
17.3	33.98
17.9	19.59
18.3	27.32
18.7	3.49
19.1	6.90
19.3	32.53
20.0	20.93
20.3	28.13
20.5	51.65
20.8	23.96
21.0	26.96
21.3	20.68
21.5	5.09
21.7	2.73
22.4	11.72
23.1	10.73
23.7	6.04
23.8	8.18
24.3	5.06
24.7	7.77
25.0	16.01
25.6	5.09
26.2	7.69
26.6	15.84
27.1	9.86

27.6	3.18
28.2	3.79
28.7	14.05
29.9	5.59
30.7	2.36
32.0	3.74
32.7	2.90
33.3	3.06
33.9	3.15
35.8	4.70
36.9	3.89
38.6	4.97

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 95 % similar al mostrado en la FIG. 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 90 % similar al mostrado en la FIG. 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 85 % similar al mostrado en la FIG. 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y una o cincuenta y dos señales de DRXP seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta

o más, cincuenta y uno o cincuenta y dos señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y una o cincuenta y dos señales de DRXP seleccionadas entre 5.2 °2θ, 8.1 °2θ, 10.4 °2θ, 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.7 °2θ, 12.9 °2θ, 13.2 °2θ, 13.5 °2θ, 13.8 °2θ, 14.3 °2θ, 15.4 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 17.9 °2θ, 18.3 °2θ, 18.7 °2θ, 19.1 °2θ, 19.3 °2θ, 20.0 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ, 20.8 °2θ, 21.0 °2θ, 21.3 °2θ, 21.5 °2θ, 21.7 °2θ, 22.4 °2θ, 23.1 °2θ, 23.7 °2θ, 23.8 °2θ, 24.3 °2θ, 24.7 °2θ, 25.0 °2θ, 25.6 °2θ, 26.2 °2θ, 26.6 °2θ, 27.1 °2θ, 27.6 °2θ, 28.2 °2θ, 28.7 °2θ, 29.9 °2θ, 30.7 °2θ, 32.0 °2θ, 32.7 °2θ, 33.3 °2θ, 33.9 °2θ, 35.8 °2θ, 36.9 °2θ, y 38.6 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y una o cuarenta y dos señales XRPD

seleccionadas de 5.2 °2θ, 8.1 °2θ, 10.4 °2θ, 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.4 °2θ, 12.7 °2θ, 12.9 °2θ, 13.2 °2θ, 13.5 °2θ, 13.8 °2θ, 14.3 °2θ, 15.4 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 17.9 °2θ, 18.3 °2θ, 18.7 °2θ, 19.1 °2θ, 19.3 °2θ, 20.0 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ, 20.8 °2θ, 21.0 °2θ, 21.3 °2θ, 21.5 °2θ, 21.7 °2θ, 22.4 °2θ, 23.1 °2θ, 23.7 °2θ, 23.8 °2θ, 24.3 °2θ, 24.7 °2θ, 25.0 °2θ, 25.6 °2θ, 26.2 °2θ, 26.6 °2θ, 27.1 °2θ, 27.6 °2θ, 28.2 °2θ, 28.7 °2θ, 29.9 °2θ, 30.7 °2θ, 32.0 °2θ, 32.7 °2θ, 33.3 °2θ, 33.9 °2θ, 35.8 °2θ, 36.9 °2θ, y 38.6 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.7 °2θ y 17.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 12.7 °2θ y 17.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del

grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ,

18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ y 21.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ y 21.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 14.3 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ y 21.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 14.3 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, 20.5 °2θ y 21.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 95 % similar al mostrado en la FIG. 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 90 % similar al mostrado en la FIG. 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente un 85 % similar al mostrado en la FIG. 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 1C.

Tabla 1C. PXRD de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A simulada, (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

Pos. [°2θ]	**Int. Int [%]**
5.1	5.87
7.6	1.02
8.0	4.23
8.7	2.34
10.2	3.7
11.2	52.55
11.7	60.35
12.3	18.19
12.6	51.55
13.0	4.59
13.3	6.15
13.6	6.41
14.1	25.31
14.7	2.3
15.2	7.33
16.1	32.75
16.8	100

17.1	34.98
17.7	18.53
18.0	20.52
18.1	16.45
18.5	5.05
18.9	9
19.1	29.03
19.9	24.04
20.1	41.56
20.4	66.37
20.5	36.21
20.8	24.39
21.0	20.68
21.3	7.04
21.5	2.75
22.1	11.93
22.7	7.06
22.9	8.44
23.5	16.33
23.7	6.2
24.1	5.48
24.5	11.65
24.9	17.22
25.3	9.14
25.8	3.86
26.0	8.11
26.4	24.73
26.8	10.31
27.4	5.25

27.9	4.56
28.4	18.72
28.8	2.95
29.1	5.12
29.6	9.5
30.1	2.48
30.4	2.75
30.7	2.95
31.6	4.23
32.3	4.72
32.5	2.92
32.7	4.25
33.3	5.08
33.5	2.57
34.6	3.27
35.0	3.37
35.4	4.1
36.9	2.89
38.1	9.15
38.4	3.83
39.3	1.39
39.7	1.66

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y uno, sesenta y dos, sesenta y tres, sesenta y cuatro, sesenta y cinco, sesenta y seis, sesenta y siete o sesenta y ocho señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y una o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o más, sesenta y cuatro

o más, o sesenta y cinco o más, sesenta y seis o más, sesenta y siete o sesenta y ocho señales de XRPD seleccionadas de las expuestas en la Tabla 1C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y uno, sesenta y dos, sesenta y tres, sesenta y cuatro, sesenta y cinco, sesenta y seis, sesenta y siete o sesenta y ocho señales XRPD seleccionadas de En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por 5.1 °2θ, 7.6 °2θ, 8.0 °2θ, 8.7 °2θ, 10.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.3 °2θ, 12.6 °2θ, 13.0 °2θ, 13.3 °2θ, 13.6 °2θ, 14.1 °2θ, 14.7 °2θ, 15.2 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 17.7 °2θ, 18.0 °2θ, 18.1 °2θ, 18.5 °2θ, 18.9 °2θ, 19.1 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, 20.5 °2θ, 20.8 °2θ, 21.0 °2θ, 21.3 °2θ, 21.5 °2θ, 22.1 °2θ, 22.7 °2θ, 22.9 °2θ, 23.5 °2θ, 23.7 °2θ, 24.1 °2θ, 24.5 °2θ, 24.9 °2θ, 25.3 °2θ, 25.8 °2θ, 26.0 °2θ, 26.4 °2θ, 26.8 °2θ, 27.4 °2θ, 27.9 °2θ, 28.4 °2θ, 28.8 °2θ, 29.1 °2θ, 29.6 °2θ, 30.1 °2θ, 30.4 °2θ, 30.7 °2θ, 31.6 °2θ, 32.3 °2θ, 32.5 °2θ, 32.7 °2θ, 33.3 °2θ, 33.5 °2θ, 34.6 °2θ, 35.0 °2θ, 35.4 °2θ, 36.9 °2θ, 38.1 °2θ, 38.4 °2θ, 39.3 °2θ, y 39.7 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce

o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y una o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o más, sesenta y cuatro o más, o sesenta y cinco o más, sesenta y seis o más, sesenta y siete o sesenta y ocho señales de XRPD seleccionadas de 5.1 °2θ, 7.6 °2θ, 8.0 °2θ, 8.7 °2θ, 10.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.3 °2θ, 12.6 °2θ, 13.0 °2θ, 13.3 °2θ, 13.6 °2θ, 14.1 °2θ, 14.7 °2θ, 15.2 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 17.7 °2θ, 18.0 °2θ, 18.1 °2θ, 18.5 °2θ, 18.9 °2θ, 19.1 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, 20.5 °2θ, 20.8 °2θ, 21.0 °2θ, 21.3 °2θ, 21.5 °2θ, 22.1 °2θ, 22.7 °2θ, 22.9 °2θ, 23.5 °2θ, 23.7 °2θ, 24.1 °2θ, 24.5 °2θ, 24.9 °2θ, 25.3 °2θ, 25.8 °2θ, 26.0 °2θ, 26.4 °2θ, 26.8 °2θ, 27.4 °2θ, 27.9 °2θ, 28.4 °2θ, 28.8 °2θ, 29.1 °2θ, 29.6 °2θ, 30.1 °2θ, 30.4 °2θ, 30.7 °2θ, 31.6 °2θ, 32.3 °2θ, 32.5 °2θ, 32.7 °2θ, 33.3 °2θ, 33.5 °2θ, 34.6 °2θ, 35.0 °2θ, 35.4 °2θ, 36.9 °2θ, 38.1 °2θ, 38.4 °2θ, 39.3 °2θ, y 39.7 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.7 °2θ, 16.8 °2θ y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.7 °2θ, 16.8 °2θ y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 16.8 °2θ y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 16.8 °2θ, y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 20.1 °2θ, y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 20.1 °2θ, y 20.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD a 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8

°2θ, 17.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 14.1 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por señales de PXRD en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 14.1 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 14.1 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, 20.5 °2θ y 26.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 11.2 °2θ, 11.7 °2θ, 12.6 °2θ, 14.1 °2θ, 16.1 °2θ, 16.8 °2θ, 17.1 °2θ, 19.1 °2θ, 20.1 °2θ, 20.4 °2θ, 20.5 °2θ y 26.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracterizada por FT-IR sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 2.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por FT-IR que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 2.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por FT-IR que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 2.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por FT-IR que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 2.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracterizada por DSC sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 3.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por DSC que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 3.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se

caracteriza por DSC que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 3.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por DSC que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 3.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente 165°C a aproximadamente 175°C, o de aproximadamente 177°C a aproximadamente 187°C medido mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, se caracteriza por un punto de fusión de de aproximadamente 165°C y aproximadamente 175°C, y de aproximadamente 177°C y aproximadamente 187°C medido mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por DSC que tiene un punto de fusión a aproximadamente 169.9°C o aproximadamente 182.6°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por una DSC que tiene picos de fusión a aproximadamente 169.9°C y aproximadamente 182.6°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por DSC que tiene punto de fusión a aproximadamente 169.9°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por DSC que tiene punto de fusión a aproximadamente 182.6°C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por una DSC que tiene eventos endotérmicos que se producen a aproximadamente 50.3°C y aproximadamente 169.0 °C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y se caracteriza por TGA que muestra una pérdida de peso de un 1.9 % en peso entre la TA- 100 °C.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, caracterizada por una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y presenta una isoterma de DVS a 25 °C y HR de hasta 90% sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 4.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y presenta una isoterma de DVS a 25 °C y HR de hasta aproximadamente 95% similar a la expuesta en la FIG. 4.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y presenta una isoterma de DVS a 25 °C y HR de hasta aproximadamente 90% similar a la expuesta en la FIG. 4.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y presenta una isoterma de DVS a 25 °C y HR de hasta aproximadamente 85% similar a la expuesta en la FIG. 4.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y no es higroscópica. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y presenta no higroscopicidad entre 0 y 90% HR a entre 25°C y 45°C (por ejemplo, menos de 0.2% p/p de captación de agua).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y presenta una distribución del tamaño de partícula (PSD) sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 5. Los datos relacionados del tamaño de partícula de la FIG. 5 expuesta en la tabla 2.

Tabla 2. Dispersidad del tamaño de partícula de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

	N.° de lote	DX (10) (µm)	DX (50) (µm)	DX (90) (µm)	D [4.3] (µm)	Oscurecimiento del láser (%)
	1	2.95	7.15	23.9	20.9	12.47
	2	2.93	6.67	19.5	13.9	12.83
	3	2.93	6.51	17.6	10.1	13.00
Media		2.94	6.78	20.3	15.01	12.76
1xDev. est.		0.0139	0.335	3.26	5.47	0.27
1xRSD (%)		0.472	4.94	16.0	36.6	2.13

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y presenta una distribución del tamaño de partícula (PSD) que es aproximadamente 95% similar a la expuesta en la FIG. 5.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y presenta una distribución

del tamaño de partícula (PSD) que es aproximadamente 90% similar a la expuesta en la FIG. 5.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una sal cristalina de monocitrato monohidratado de la Forma A y presenta una distribución del tamaño de partícula (PSD) que es aproximadamente 85% similar a la expuesta en la FIG. 5.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(10) de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A varía de aproximadamente

1-100 μm, aproximadamente 1-50 μm, aproximadamente 1-25 μm, aproximadamente 1-24 μm, aproximadamente 1-23 μm, aproximadamente 1-22 μm, aproximadamente 1-21 μm, aproximadamente 1-20 μm, aproximadamente 1-19 μm, aproximadamente 1-18 μm, aproximadamente 1-17 μm, aproximadamente 1-16 μm, aproximadamente 1-15 μm, aproximadamente 1-14 μm, aproximadamente 1-13 μm, aproximadamente 1-12 μm, aproximadamente 1-11 μm, aproximadamente 1-10 μm, aproximadamente 1-9 μm, aproximadamente 1-8 μm, aproximadamente 1-7 μm, aproximadamente 1-6 μm, aproximadamente 1-5 μm, aproximadamente 1-4 μm, aproximadamente 1-2 μm, aproximadamente 2-25 μm, aproximadamente 2-24 μm, aproximadamente 2-23 μm, aproximadamente 2-22 μm, aproximadamente 2-21 μm, aproximadamente 2-20 μm, aproximadamente 2-19 μm, aproximadamente 2-18 μm, aproximadamente 2-17 μm, aproximadamente 2-16 μm, aproximadamente 2-15 μm, aproximadamente 2-14 μm, aproximadamente 2-13 μm, aproximadamente 2-12 μm, aproximadamente 2-11 μm, aproximadamente 2-10 μm, aproximadamente 2-9 μm, aproximadamente 2-8 μm, aproximadamente 2-7 μm, aproximadamente 2-6 μm, aproximadamente 2-5 μm, aproximadamente 2-4 μm o aproximadamente 2-3 μm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(10) de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es de aproximadamente 1 μm, aproximadamente 2 μm, aproximadamente 3 μm, aproximadamente 4 μm o aproximadamente 5 μm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(50) de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A varía de aproximadamente 1-100 μm, aproximadamente 1-50 μm, aproximadamente 1-25 μm, aproximadamente 1-24 μm, aproximadamente 1-23 μm, aproximadamente 1-22 μm, aproximadamente 1-21 μm, aproximadamente 1-20 μm, aproximadamente 1-19 μm, aproximadamente 1-18 μm, aproximadamente 1-17 μm, aproximadamente 1-16 μm, aproximadamente 1-15 μm, aproximadamente 1-14 μm, aproximadamente 1-13 μm, aproximadamente 1-12 μm, aproximadamente 1-11 μm, aproximadamente 1-10 μm, aproximadamente 1-9 μm, aproximadamente 1-8 μm, aproximadamente 1-7 μm, aproximadamente 1-6 μm, aproximadamente 1-5 μm, aproximadamente 1-4 μm, aproximadamente 1-2 μm, aproximadamente 3-20 μm, aproximadamente 3-19 μm, aproximadamente 3-18 μm, aproximadamente 3-17 μm, aproximadamente 3-16 μm, aproximadamente 3-15 μm, aproximadamente 3-14 μm, aproximadamente 3-13 μm, aproximadamente 3-12 μm, aproximadamente 3-11 μm, aproximadamente 3-10 μm, aproximadamente 3-9 μm, aproximadamente 3-8 μm, aproximadamente 3-7 μm, aproximadamente 3-6 μm, aproximadamente 3-5 μm, aproximadamente 3-4 μm, aproximadamente 5-25 μm, aproximadamente 5-24 μm, aproximadamente 5-23 μm, aproximadamente 5-22 μm, aproximadamente 5-21 μm, aproximadamente 5-20 μm, aproximadamente 5-19 μm, aproximadamente 5-18 μm, aproximadamente 5-17 μm, aproximadamente 5-16 μm, aproximadamente 5-15 μm, aproximadamente 5-14 μm, aproximadamente 5-13 μm, aproximadamente 5-12 μm, aproximadamente 5-11 μm, aproximadamente 5-10 μm, aproximadamente 5-9 μm, aproximadamente 5-8 μm, aproximadamente 5-7 μm o aproximadamente 5-6 μm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(50) de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es de aproximadamente 2 μm, aproximadamente 3 μm, aproximadamente 4 μm, aproximadamente 5 μm, aproximadamente 6 μm, aproximadamente 7 μm, aproximadamente 8 μm, aproximadamente 9 μm, aproximadamente 10 μm, aproximadamente 11 μm o aproximadamente 12 μm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(90) de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente 10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente 15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula Dx(90) de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o sobre 25 µm.

En algunas realizaciones, de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A presenta un tamaño de partícula medio que varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente 10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente

15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es de aproximadamente 10 µm, aproximadamente 11 µm, aproximadamente 12 µm, aproximadamente 13 µm, aproximadamente 14 µm, aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o aproximadamente 25 µm.

En algunas realizaciones, de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A presenta un tamaño de partícula medio que varía de aproximadamente 1-100 µm, aproximadamente 1-50 µm, aproximadamente 1-25 µm, aproximadamente 1-24 µm, aproximadamente 1-23 µm, aproximadamente 1-22 µm, aproximadamente 1-21 µm, aproximadamente 1-20 µm, aproximadamente 1-19 µm, aproximadamente 1-18 µm, aproximadamente 1-17 µm, aproximadamente 1-16 µm, aproximadamente 1-15 µm, aproximadamente 1-14 µm, aproximadamente 1-13 µm, aproximadamente 1-12 µm, aproximadamente 1-11 µm, aproximadamente 1-10 µm, aproximadamente 1-9 µm, aproximadamente 1-8 µm, aproximadamente 1-7 µm, aproximadamente 1-6 µm, aproximadamente 1-5 µm, aproximadamente 1-4 µm, aproximadamente 1-2 µm, aproximadamente 5-25 µm, aproximadamente 5-24 µm, aproximadamente 5-23 µm, aproximadamente 5-22 µm, aproximadamente 5-21 µm, aproximadamente 5-20 µm, aproximadamente 5-19 µm, aproximadamente 5-18 µm, aproximadamente 5-17 µm, aproximadamente 5-16 µm, aproximadamente 5-15 µm, aproximadamente 5-14 µm, aproximadamente 5-13 µm, aproximadamente 5-12 µm, aproximadamente 5-11 µm, aproximadamente 5-10 µm, aproximadamente 5-9 µm, aproximadamente 5-8 µm, aproximadamente 5-7 µm, aproximadamente 5-6 µm, aproximadamente 10-25 µm, aproximadamente 10-24 µm, aproximadamente

10-23 µm, aproximadamente 10-22 µm, aproximadamente 10-21 µm, aproximadamente 10-20 µm, aproximadamente 10-19 µm, aproximadamente 10-18 µm, aproximadamente 10-17 µm, aproximadamente 10-16 µm, aproximadamente 10-15 µm, aproximadamente 10-14 µm, aproximadamente 10-13 µm, aproximadamente 10-12 µm, aproximadamente 10-11 µm, aproximadamente 15-25 µm, aproximadamente 15-24 µm, aproximadamente 15-23 µm, aproximadamente 15-22 µm, aproximadamente 15-21 µm, aproximadamente 15-20 µm, aproximadamente 15-19 µm, aproximadamente 15-18 µm, aproximadamente 15-17 µm, aproximadamente 15-16 µm, aproximadamente 20-25 µm, aproximadamente 20-24 µm, aproximadamente 20-23 µm, aproximadamente 20-22 µm o aproximadamente 20-21 µm.

En algunas realizaciones, de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A presenta un tamaño de partícula promedia de aproximadamente 10 µm, aproximadamente 11 µm, aproximadamente 12 µm, aproximadamente 13 µm, aproximadamente 14 µm, aproximadamente 15 µm, aproximadamente 16 µm, aproximadamente 17 µm, aproximadamente 18 µm, aproximadamente 19 µm, aproximadamente 20 µm, aproximadamente 21 µm, aproximadamente 22 µm, aproximadamente 23 µm, aproximadamente 24 µm, o aproximadamente 25 µm.

El monocitato monohidratado del Compuesto A tiene al menos dos características favoritas e inesperadas. Tanto solo como en comparación, con sales del Compuesto A conocidas en la técnica (por ejemplo, sales de fumarato del Compuesto A). En primer lugar, el contraión de fumarato reacciona con el anillo de pirimidina del Compuesto A dando como resultado la degradación; mientras que el contraión de citrato no reacciona con el anillo de pirimidina del Compuesto A. Los estudios de estabilidad de la solución en condiciones aceleradas confirmaron la ausencia de este tipo de degradación. En segundo lugar, en el proceso de fabricación, el fumarato del Compuesto A requiere una etapa de suspensión separado que da como resultado un solvato con un disolvente orgánico. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se aísla directamente a partir de etanol:agua, no se requiere ninguna etapa de suspensión. Por

consiguiente, este proceso de fabricación no requiere múltiples etapas y da como resultado rendimientos aumentados (sin pérdidas durante la etapa de suspensión). Además, el monocitrato del Compuesto A forma un monohidrato en lugar de un solvato con una o más moléculas orgánicas.

Sal de citrato del compuesto A (Forma B)

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un patrón de XRPD como se expone en la FIG. 16 (trazado a).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un patrón de XRPD como se expone en la FIG. 6A.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 3A.

Tabla 3A. La sal del Compuesto A es una Forma B polimórfica cristalina caracterizada por PXRD (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

Pos. [°2θ]	**Int. Int [%]**
5.4	100
10.7	6.84
11.1	7.86
12.1	56.76
12.4	9.17
15.4	5.76
16.1	6.28
16.6	13.06
17.1	15.85
17.3	6.73
17.9	3.29
19.6	12.73
19.8	4.67

20.0	3.68
21.5	22.77
23.2	3.22
24.3	1.99
24.7	2.61
27.0	12.51
27.6	1.95
32.6	1.47
33.1	1.44
33.5	1.24
38.6	1

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 6A.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 6A.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 6A.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 6A.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las expuestas en la Tabla 3A.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A cristalina es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por una señal de PXRD a 5.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ y 12.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 17.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 17.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD

seleccionadas entre el grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ, y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ, y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ, y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 16.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 21.5 °2θ, y 27.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve,

veinte, veintiuna, veintidós, veintitrés o veinticuatro señales de XRPD seleccionadas de las expuestas en la Tabla 3A.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuna o más, veintidós o más, veintitrés o veinticuatro señales de XRPD seleccionadas de las expuestas en la Tabla 3A.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuna, veintidós, veintitrés o veinticuatro señales XRPD seleccionadas entre 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 15.4 °2θ, 16.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.9 °2θ, 19.6 °2θ, 19.8 °2θ, 20.0 °2θ, 21.5 °2θ, 23.2 °2θ, 24.3 °2θ, 24.7 °2θ, 27.0 °2θ, 27.6 °2θ, 32.6 °2θ, 33.1 °2θ, 33.5 °2θ y 38.6 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuna o más, veintidós o más, veintitrés o veinticuatro señales XRPD seleccionadas entre 5.4 °2θ, 10.7 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 15.4 °2θ, 16.1 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.9 °2θ, 19.6 °2θ, 19.8 °2θ, 20.0 °2θ, 21.5 °2θ, 23.2 °2θ, 24.3 °2θ, 24.7 °2θ, 27.0 °2θ, 27.6 °2θ, 32.6 °2θ, 33.1 °2θ, 33.5 °2θ y 38.6 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1). (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la **FIG.14 (trazado a)**.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la **FIG.14** (trazado a).

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la **FIG.14** (trazado a).

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la **FIG.14** (trazado a).

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 3B.

Tabla 3B. La sal del Compuesto A es una DRXP de la Forma polimórfica cristalina B, simulada (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

Pos. [°2θ]	**Int. Int [%]**
5.3	17.03
7.8	9.17
8.7	3.53
10.3	5.59
11.1	46.91
12.1	52.71
12.4	85.29
12.9	9.58
13.3	9.86
13.5	3.5
14.1	16.79
14.4	11.74
15.4	17.73
15.7	14.14
16.6	29.09

17.1	100
17.3	44.23
17.6	32.05
18.0	34.86
18.2	11.41
18.8	12.53
19.2	4.25
19.6	66.62
19.9	42.02
20.1	91.66
20.6	25.82
21.5	58.71
21.9	3.49
22.5	3.17
22.8	6.57
23.3	22.34
23.6	3.64
24.0	4.59
24.2	22.64
24.8	23.44
24.9	26.88
26.2	31.46
26.5	9.52
26.7	13.06
26.8	15.8
27.3	9.11
27.6	8.58
27.9	14.55
28.4	9.65

28.8	5.07
29.0	4.21
29.4	7.87
30.1	7.47
30.9	1.96
31.2	5
31.6	5.22
32.1	4.05
33.1	8.16
33.5	4.48
33.8	5.03
34.6	2.89
35.1	5.1
35.5	5.79
36.1	6.21
36.4	4.58
36.8	2.26
37.6	8.76
38.4	3.92
39.5	3.99

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 6B.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 6B.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 6B.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por un espectro de PXRD que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 6B.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las expuestas en la Tabla 3B.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A cristalina es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por una señal de PXRD a 17.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 17.1 °2θ y 20.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 12.4 °2θ, 17.1 °2θ y 20.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD 12.4 °2θ, 17.1 °2θ y 20.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ y 20.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ y 20.1 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD

seleccionadas entre el grupo que consiste en 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3

°2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, y 21.5 °2θ °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 18.0 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 18.0 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.6 °2θ, 18.0 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por señales de PXRD a 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.6 °2θ, 18.0 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ y 21.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve,

cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro, cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y una, sesenta y dos, sesenta y tres o sesenta y cuatro señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 3B.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y una o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o sesenta y cuatro señales de XRPD seleccionadas de las seleccionadas en la Tabla 3B.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro,

cuarenta y cinco, cuarenta y seis, cuarenta y siete, cuarenta y ocho, cuarenta y nueve, cincuenta, cincuenta y uno, cincuenta y dos, cincuenta y tres, cincuenta y cuatro, cincuenta y cinco, cincuenta y seis, cincuenta y siete, cincuenta y ocho, cincuenta y nueve, sesenta, sesenta y uno, sesenta y dos, sesenta y tres o sesenta y cuatro señales de XRPD seleccionadas entre 5.3 °2θ, 7.8 °2θ, 8.7 °2θ, 10.3 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.4 °2θ, 12.9 °2θ, 13.3 °2θ, 13.5 °2θ, 14.1 °2θ, 14.4 °2θ, 15.4 °2θ, 15.7 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.6 °2θ, 18.0 °2θ, 18.2 °2θ, 18.8 °2θ, 19.2 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, 20.6 °2θ, 21.5 °2θ, 21.9 °2θ, 22.5 °2θ, 22.8 °2θ, 23.3 °2θ, 23.6 °2θ, 24.0 °2θ, 24.2 °2θ, 24.8 °2θ, 24.9 °2θ, 26.2 °2θ, 26.5 °2θ, 26.7 °2θ, 26.8 °2θ, 27.3 °2θ, 27.6 °2θ, 27.9 °2θ, 28.4 °2θ, 28.8 °2θ, 29.0 °2θ, 29.4 °2θ, 30.1 °2θ, 30.9 °2θ, 31.2 °2θ, 31.6 °2θ, 32.1 °2θ, 33.1 °2θ, 33.5 °2θ, 33.8 °2θ, 34.6 °2θ, 35.1 °2θ, 35.5 °2θ, 36.1 °2θ, 36.4 °2θ, 36.8 °2θ, 37.6 °2θ, 38.4 °2θ, y 39.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina B caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o más, veinticinco o más, veintiséis o más, veintisiete o más, veintiocho o más, veintinueve o más, treinta o más, treinta y uno o más, treinta y dos o más, treinta y tres o más, treinta y cuatro o más, treinta y cinco o más, treinta y seis o más, treinta y siete o más, treinta y ocho o más, treinta y nueve o más, cuarenta o más, cuarenta y uno o más, cuarenta y dos o más, cuarenta y tres o más, cuarenta y cuatro o más, cuarenta y cinco o más, cuarenta y seis o más, cuarenta y siete o más, cuarenta y ocho o más, cuarenta y nueve o más, cincuenta o más, cincuenta y uno o más, cincuenta y dos o más, cincuenta y tres o más, cincuenta y cuatro o más, cincuenta y cinco o más, cincuenta y seis o más, cincuenta y siete o más, cincuenta y ocho o más, cincuenta y nueve o más, sesenta o más, sesenta y una o más, sesenta y dos o más, sesenta y tres o sesenta y cuatro señales XRPD seleccionadas de 5.3 °2θ, 7.8 °2θ, 8.7 °2θ, 10.3 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1

°2θ, 12.4 °2θ, 12.9 °2θ, 13.3 °2θ, 13.5 °2θ, 14.1 °2θ, 14.4 °2θ, 15.4 °2θ, 15.7 °2θ, 16.6 °2θ, 17.1 °2θ, 17.3 °2θ, 17.6 °2θ, 18.0 °2θ, 18.2 °2θ, 18.8 °2θ, 19.2 °2θ, 19.6 °2θ, 19.9 °2θ, 20.1 °2θ, 20.6 °2θ, 21.5 °2θ, 21.9 °2θ, 22.5 °2θ, 22.8 °2θ, 23.3 °2θ, 23.6 °2θ, 24.0 °2θ, 24.2 °2θ, 24.8 °2θ, 24.9 °2θ, 26.2 °2θ, 26.5 °2θ, 26.7 °2θ, 26.8 °2θ, 27.3 °2θ, 27.6 °2θ, 27.9 °2θ, 28.4 °2θ, 28.8 °2θ, 29.0 °2θ, 29.4 °2θ, 30.1 °2θ, 30.9 °2θ, 31.2 °2θ, 31.6 °2θ, 32.1 °2θ, 33.1 °2θ, 33.5 °2θ, 33.8 °2θ, 34.6 °2θ, 35.1 °2θ, 35.5 °2θ, 36.1 °2θ, 36.4 °2θ, 36.8 °2θ, 37.6 °2θ, 38.4 °2θ, y 39.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1). (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la Forma B es una forma inestable y se convierte en la Forma A al secarse. En algunas realizaciones, la conversión a la forma A más estable es tan rápida que cambia durante el análisis.

En algunas realizaciones, la forma B se aísla a partir de MeOH o EtOH y se convierte fácilmente en la forma A tras el secado de la torta húmeda.

Sal de citrato del compuesto A (Forma C)

En algunas realizaciones, se observa la forma C cuando se usa disolvente de acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la Forma C es inestable y se convierte en Forma A en presencia de agua.

En algunas realizaciones, la forma C se aísla a partir de un disolvente de acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por las señales de PXRD de la Tabla 4.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD como se establece en la FIG. 14 (trazado c).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD como se establece en la FIG. 20.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una XRPD antes de la DVS como se muestra en la FIG. 22 (traza a).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una XRPD después de la DVS como se muestra en la FIG. 22 (traza b).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 14 (traza c).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 20.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una XRPD sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 22 (traza a).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una XRPD después de la DVS sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 22 (traza b).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 14 (traza c).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 20.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 14 (trazado c).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 20.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD como se establece en la FIG. 7.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una XRPD después de la DVS sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 7.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 95% similar al mostrado en la FIG. 7.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 90% similar al mostrado en la FIG. 7.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por un patrón de XRPD que es aproximadamente 85% similar al mostrado en la FIG. 7.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 4.

Tabla 4. La sal del Compuesto A es una PXRD de forma polimórfica cristalina C (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

Pos. [°2θ]	**Int. Int [%]**
6.1	60.27
8.6	26.53
9.0	47.12
9.2	46.86
10.4	23.47
11.1	25.25
12.1	52.06

12.3	75.41
12.9	44.83
13.7	100
14.9	23.41
16.1	27.67
17.4	73.58
18.5	24.28
19.5	41.03
20.3	24.92
21.1	24.91
22.0	20.24
23.0	9.21
23.6	17.14
24.3	17.5
25.0	10.5
25.9	19.98
26.6	11.32
27.5	6.85

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A cristalina es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una señal de PXRD a 13.7 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD a 12.3 °2θ y 13.7 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o tres señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 6.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por las señales de PXRD 6.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación de Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 6.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD 6.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas entre el grupo que consiste en 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ y 17.4 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 17.4 °2θ, y 19.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD a 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 17.4 °2θ y 19.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 16.1 °2θ, 17.4 °2θ, y 19.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por señales de PXRD a 6.1 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 16.1 °2θ, 17.4 °2θ y 19.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuna, veintidós, veintitrés, veinticuatro o veinticinco señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 4.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuna o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o veinticinco señales de XRPD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 4.

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiún, veintidós, veintitrés, veinticuatro o veinticinco señales de XRPD seleccionadas entre 6.1 °2θ, 8.6 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 10.4 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 14.9 °2θ, 16.1 °2θ, 17.4 °2θ, 18.5 °2θ, 19.5 °2θ, 20.3 °2θ, 21.1 °2θ, 22.0 °2θ, 23.0 °2θ, 23.6 °2θ, 24.3 °2θ, 25.0 °2θ, 25.9 °2θ, 26.6 °2θ y 27.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, dieciséis o más, diecisiete o más, dieciocho o más, diecinueve o más, veinte o más, veintiuno o más, veintidós o más, veintitrés o más, veinticuatro o veinticinco señales de XRPD seleccionadas de 6.1 °2θ, 8.6 °2θ, 9.0 °2θ, 9.2 °2θ, 10.4 °2θ, 11.1 °2θ, 12.1 °2θ, 12.3 °2θ, 12.9 °2θ, 13.7 °2θ, 14.9 °2θ, 16.1 °2θ, 17.4 °2θ, 18.5 °2θ, 19.5 °2θ, 20.3 °2θ, 21.1 °2θ, 22.0 °2θ, 23.0 °2θ, 23.6 °2θ, 24.3 °2θ, 25.0 °2θ, 25.9 °2θ, 26.6 °2θ, y 27.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 112 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 130 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 156 °C medida mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 112 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 117 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 130 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 140 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 156 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 180 °C medida mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 27 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 42 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 109 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se

caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 128 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 154 °C medida mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 27 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 31 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 42 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 53 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 109 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 114 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 128 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 139 °C medida mediante DSC. En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma C cristalina del Compuesto A y se caracteriza por un evento endotérmico con una temperatura de inicio a aproximadamente 154 °C con una temperatura máxima a aproximadamente 179 °C medida mediante DSC.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por termogramas de DSC/TGA sustancialmente similares a los mostrados en la FIG. 15.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una Forma polimórfica cristalina C caracterizada por una isoterma de sorción sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 21.

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por termogramas de DSC/TGA antes de la DVS sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 23 (traza a).

En algunas realizaciones, la sal citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por termogramas de DSC/TGA después de la DVS sustancialmente similar a la mostrada en la FIG. 23 (traza b).

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C caracterizada por imágenes de PLM sustancialmente similares a las mostradas en la FIG. 24.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es una forma polimórfica cristalina C que se aísla de acetonitrilo anhidro y se convierte fácilmente en la Forma A al exponerla al agua/humedad.

Preparación de la sal de citrato del Compuesto A.

Los métodos para sintetizar el Compuesto A son conocidos en la técnica, por ejemplo, la síntesis del Compuesto A se describe en la publicación de solicitud de patente PCT N.º de publicación WO 2017/214367.

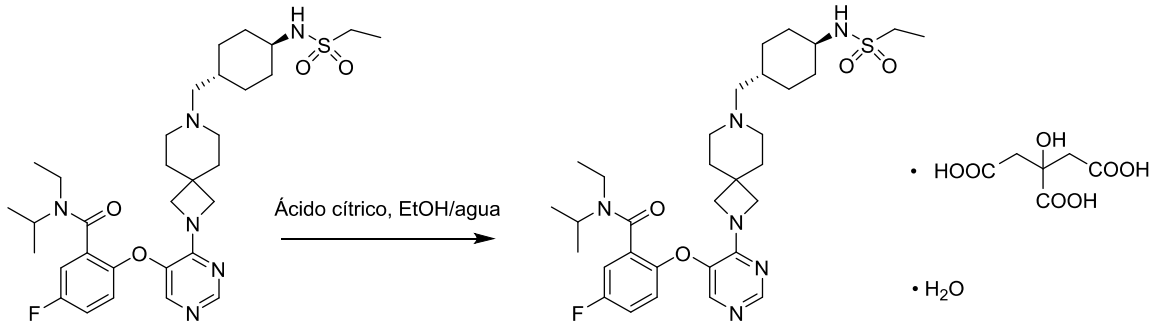
La presente divulgación proporciona métodos detallados para preparar la sal de citrato del Compuesto A de la presente invención de acuerdo con los siguientes esquemas y como se muestra en los Ejemplos.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden pasos del proceso específicos, los procesos también están constituidos esencialmente, o están constituidos, por las etapas del proceso enumerados. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante, siempre que la invención siga siendo operativa. Además, se pueden llevar a cabo simultáneamente dos o más etapas o acciones.

Los procesos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto, se pueden utilizar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o cerca del final del procedimiento global, aunque puede ser deseable en determinados casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la sal monohidratada del Compuesto A se prepara de acuerdo con el siguiente Esquema 1.

Esquema 1



En algunas realizaciones, los comprimidos de monocitrato monohidratado del Compuesto A se preparan utilizando las etapas que comprenden:

(a) mezclar el monocitrato del Compuesto A monohidratado con un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba) para formar una premezcla,

(b) mezclar la premezcla con los excipientes restantes para formar una mezcla intragranular.

(c) compactar con rodillo y moler la mezcla intragranular para generar gránulos molidos del Compuesto A,

(d) mezclar los gránulos molidos del Compuesto A con un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) para obtener la mezcla final del Compuesto A,

(e) comprimir la mezcla final del Compuesto A en comprimidos del Compuesto A,

(f) recubrir con película los comprimidos del Compuesto A para formar los comprimidos recubiertos del Compuesto A, y

(g) envasar los comprimidos recubiertos del Compuesto A (por ejemplo, en frascos o blísteres).

Formulaciones/composiciones farmacéuticas

Las formulaciones que comprenden el Compuesto A, una sal de la misma o una de sus formas polimórficas descritas ene l presente documento se pueden administrar por vía oral, nasal, intranasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo se administran por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

Debe entenderse que una composición farmacéutica de la divulgación se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea,administración oral (por ejemplo, ingestión), inhalación, transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

En una realización, la composición farmacéutica es a granel o en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria es cualquiera de una

diversidad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa i.v., un comprimido, una única bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan varias vías, que incluyen la oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que sea necesario.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de las formulaciones que comprenden el Compuesto A, una sal de este o una forma polimórfica de este descritas en la presente incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden el Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo, descritas en el presente documento pueden mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que se requiera.

Una composición farmacéutica de la divulgación se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una formulación que comprende un Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una formulación que comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una formulación que comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la Forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la Forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a

aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%,

aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 10 aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 10 de 300 mg de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca

de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg,

aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación comprende además aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4.8%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, o aproximadamente el 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación comprende además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende uno o más rellenos (tales como celulosa microcristalina, manitol y sorbitol), desintegrantes (tales como almidón, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón), aglutinantes (tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Povidona K30 (polivinilpirrolidona), gelatina, alginato de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa y sacarosa), deslizantes (tales como talco, sílice pirógena y carbonato de magnesio), lubricantes (tales como ácido esteárico, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio y estearato de calcio) o recubrimientos peliculares.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 30% y aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 25%, a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 1% de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p de la sal de monocitrato

monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la Forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de la forma A de monohidrato del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%,

aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que la formulación comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg,

aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A que se calcula como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 30% y aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A; y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina; y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente hipromelosa de 100 mg;

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg crospovidona;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente sílice coloidal hidrófoba de 10 mg; y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente estearato de magnesio de 15 mg.

Formulación en comprimidos

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un comprimido que comprende una sal de citrato del Compuesto A de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un comprimido que comprende una forma polimórfica de la sal de citrato del Compuesto A de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a un comprimido que comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a un comprimido que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además un bicarbonato.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además bicarbonato de sodio o potasio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, Forma A, B y/o C)dispersa dentro de un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) la fase extragranular comprende un segundo excipiente farmacéuticamente aceptab

le.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende la sal de monocitrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, Forma A, B y/o C)dispersa dentro de un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) la fase extragranular comprende un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% a

aproximadamente 40% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p de monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de manera que la formulación comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % p/p

de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a

aproximadamente 25% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 20% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p de sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a

aproximadamente 40% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a

aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 20% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p de la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p. de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p. de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de la sal citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 20% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p de Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 20% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de

aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A de manera que el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% p/p del Compuesto A calculado como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% p/p de la sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%,

aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%,

aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p del monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica de este.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p del monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, de manera que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%,

aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, de manera que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%,

aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente el 29%, o aproximadamente el 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 1% de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de

aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10%, a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p.

En algunas realizaciones, la sal del monohidrato de la Forma A del monocitrato del Compuesto A está presente en el comprimido de manera que el Compuesto A sea de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

En algunas realizaciones, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/p.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 10 de aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el coprimido comprende aproximadamente 10 de 300 mg de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 10 aproximadamente del 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y además comprende un bicarbonato.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 10 aproximadamente del 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y además comprende bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg,

acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca

de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg del monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg del monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo, calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca

de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg,

aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A que se calcula como equivalentes de la base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, acerca de 160 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 213.2 mg o acerca de 250 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, acerca de 160 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 213.2 mg o acerca de 250 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 33.4 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 110 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 135 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 146.5 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende aproximadamente 180.2 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 213.2 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 160 mg de la base libre del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 25 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 33.4 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 110 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 135 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 146.5 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 160 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 180.2 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende el monocitrato monohidratado del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 213.2 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de modo que la potencia posológica es de aproximadamente 10 aproximadamente 300 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de modo que la dosis es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg o aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de un alcalinizante (por ejemplo, bicarbonato de sodio o fosfato de calcio dibásico anhidro).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 9% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 9% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 9% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido además comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4.8%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, o aproximadamente el 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el bicarbonato de sodio en el comprimido es aproximadamente 5% p/p.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 90 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 80 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 70 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 60 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 40 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además de de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 5 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 6.7 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 10 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 15 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 20 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 25 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 29.4 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 30 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 35 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 36 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 40 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 42.7 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 45 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 55 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 60 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 65 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 70 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 75 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 80 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 85 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 90 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 95 mg de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende además aproximadamente 100 mg de bicarbonato de sodio.

Otros excipientes incluyen: Rellenos (tales como celulosa microcristalina, manitol y sorbitol), desintegrantes (tales como almidón, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón), aglutinantes (tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Povidona K30 (polivinilpirrolidona), gelatina, alginato sódico, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa y sacarosa), deslizantes (tales como talco, sílice pirógena y carbonato de magnesio), lubricantes (tales como ácido esteárico, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio y estearato de calcio) y recubrimientos peliculares.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende

Monocitrato monohidratado del Compuesto A;

bicarbonato; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el comprimido se prepara mediante un proceso que comprende combinar la forma A de monohidrato de monocitrato del Compuesto A; bicarbonato; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende

10% a 40% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

0.1% a 10% p/p de un bicarbonato;

20% a 70% p/p de un relleno.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende

10% a 40% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

0.1% a 10% p/p de un bicarbonato;

20% a 70% p/p de un relleno;

1% a 20% p/p de un disgregante;

1% a 20% p/p de un aglutinante; y

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende

10% a 40% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

0.1% a 10% p/p de un bicarbonato;

20% a 70% p/p de un relleno;

1% a 20% p/p de un disgregante;

1% a 20% p/p de un aglutinante; y

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

10% a 40% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

20% a 70% p/p de un relleno;

1% a 20% p/p de un disgregante;

1% a 20% p/p de un aglutinante; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

10% a 40% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

20% a 70% p/p de un relleno;

1% a 20% p/p de un disgregante;

1% a 20% p/p de un aglutinante; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

40% a 60% p/p de un relleno;

5% a 15% p/p de un disgregante;

5% a 10% p/p de un aglutinante; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A;

40% a 60% p/p de un relleno;

5% a 15% p/p o un disgregante;

5% a 10% p/p o un aglutinante;

2% a 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de 0.1% a 2% p/p de un lubricante; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.5% a 5% p/p de un lubricante.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A;

de 45% a 60% p/p de una carga (por ejemplo, una carga que comprende celulosa microcristalina);

5% a 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

5% a 10% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

2% a 7% p/p de bicarbonato de sodio;

0.1% a 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

0.1% a 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de 0.5% a 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A), y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto

A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A),

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A);

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto

A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 213.2 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto

A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Aproximadamente el 33.4 mg de la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de la Forma A de monohidrato del Compuesto A), y

aproximadamente el bicarbonato de sodio de 6.7 mg.

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración (% p/p)**
Concentración del comprimido	*25 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	18.7 (calculado como equivalentes de base libre)
Avicel-DG™	53.8
Crospovidona	10.0
Hipromelosa	10.0
Bicarbonato de sodio	5.0

Sílice coloidal hidrófoba	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	100
Capa de película Opadry	4.8 (Opadry II Pink)
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración (% p/p)**
Concentración del comprimido	*110 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	18.7 (calculado como equivalentes de base libre)
Avicel-DG™	53.8
Crospovidona	10.0
Hipromelosa	10.0
Bicarbonato de sodio	5.0
Sílice coloidal hidrófoba	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	100
Capa de película Opadry	4.8 (Opadry II Beige)
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración (% p/p)**
Concentración del comprimido	*160 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	18.7 (calculado como equivalentes de base libre)
Avicel-DG™	53.8
Crospovidona	10.0
Hipromelosa	10.0
Bicarbonato de sodio	5.0
Sílice coloidal hidrófoba	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	100
Capa de película Opadry	4.8 (Opadry II morado)
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración (% p/p)**
Concentración del comprimido	*25 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	23.8 (calculado como sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A y asumiendo un Ensayo de 100%)

Material	Concentración (% p/p)
Avicel-DG®	45.3
Crospovidona	9.5
Hipromelosa	9.5
Bicarbonato de sodio	4.8
Sílice coloidal hidrófoba	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99.0
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	95.2
Capa de película Opadry® II rosa	4.8
Capa de película Opadry® II beige	-
Capa de película Opadry® II púrpura	-
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	Concentración (% p/p)
Concentración del comprimido	*110 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	23.8 (calculado como sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A y asumiendo un Ensayo de 100%)
Avicel-DG®	45.3

Material	Concentración (% p/p)
Crospovidona	9.5
Hipromelosa	9.5
Bicarbonato de sodio	4.8
Sílice coloidal hidrófoba	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99.0
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	95.2
Capa de película Opadry® II rosa	-
Capa de película Opadry® II beige	4.8
Capa de película Opadry® II púrpura	-
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	Concentración (% p/p)
Concentración del comprimido	*160 mg*
Intragranular	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	23.8 (calculado como sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A y asumiendo un Ensayo de 100%)
Avicel-DG®	45.3
Crospovidona	9.5
Hipromelosa	9.5

Material	Concentración (% p/p)
Bicarbonato de sodio	4.8
Sílice coloidal hidrófoba, NF/EP	1.0
Estearato de magnesio	0.5
Intragranular total	99.0
Extragranular	
Estearato de magnesio	1.0
Comprimido de núcleo total	95.2
Capa de película Opadry® II rosa	-
Capa de película Opadry® II beige	-
Capa de película Opadry® II púrpura	4.8
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración del comprimido**
	25 mg
Cantidad, mg	
La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A	33.4
Avicel® DG	63.7
Crospovidona	13.4
Hipromelosa	13.4

Material	Concentración del comprimido
	25 mg
Bicarbonato de sodio	6.7
Sílice coloidal hidrófoba	1.3
Estearato de magnesio (intragranular)	0.7
Estearato de magnesio (extragranular)	1.3
Total	134
Cantidad, mg	
Núcleo del comprimido de Compuesto A.	134
Capa de película Opadry®	6.7 (Opadry rosa)
Agua purificada	Eliminado

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	Concentración del comprimido
	110 mg
Cantidad, mg	
La sal de monocitrato monohidratado de la	146.5

Material	**Concentración del comprimido**
	110 mg
Forma A del Compuesto A	
Avicel® DG	279.0
Crospovidona	58.7
Hipromelosa	58.7
Bicarbonato de sodio	29.4
Sílice coloidal hidrófoba	5.9
Estearato de magnesio (intragranular)	2.9
Estearato de magnesio (extragranular)	5.9
Total	587
Cantidad, mg	
Núcleo del comprimido de Compuesto A.	587
Capa de película Opadry®	29.4 (Opadry Beige)
Agua purificada	Eliminado

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Material	**Concentración del comprimido**
	160 mg
Cantidad, mg	
La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A	213.2
Avicel® DG	406.0
Crospovidona	85.4
Hipromelosa	85.4
Bicarbonato de sodio	42.7
Sílice coloidal hidrófoba	8.5
Estearato de magnesio (intragranular)	4.3
Estearato de magnesio (extragranular)	8.5
Total	854
Cantidad, mg	
Núcleo del comprimido de Compuesto A.	854
Capa de película Opadry®	42.7 (Opadry púrpura)
Agua purificada	Eliminado

En algunas realizaciones particulares, el comprimido de la presente divulgación comprende:

Componente	Composición	Fuerza de 25 mg	Fuerza de 110 mg	Fuerza de 135 mg	Fuerza de 160 mg
	% p/p	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)
Citrato del Compuesto A.	23.8	33.4	146.5	180.2	213.2
Avicel PH-101	22.6	31.8	139.1	170.9	202.4
Avicel PH-102	11.3	15.9	69.9	85.8	101.6
Fosfato de calcio dibásico anhidro	11.3	15.9	69.9	85.8	101.6
Crospovidona	9.5	13.4	58.7	72.1	85.4
Hipromelosa	9.5	13.4	58.7	72.1	85.4
Bicarbonato de sodio	4.8	6.7	29.4	36.0	42.7
Sílice coloidal hidrófoba	1.0	1.3	5.9	7.2	8.5
Estearato de magnesio	0.5	0.7	2.9	3.6	4.3

Componente	Composición	Fuerza de 25 mg	Fuerza de 110 mg	Fuerza de 135 mg	Fuerza de 160 mg
	% p/p	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)	(mg/comprimido)
(intragranular)					
Estearato de magnesio (extragranular)	1.0	1.3	5.9	7.2	8.5
Mezcla común del compuesto A.	--	134	587	721	854
Capa de película Opadry® II	4.8	6.7 (85F94190 rosa)	29.4 (85F97253-CN beige)	36.1 (85F130040 naranja)	42.7 (Púrpura 85F90035)

*Avicel PH-101 y PH-102 son ambos celulosa microcristalina

En algunas realizaciones, cada comprimido de concentración de 25 mg contiene Compuesto A de 25 mg, equivalente a citrato de Compuesto A de 33.4 mg y los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

En algunas realizaciones, cada comprimido de concentración de 110 mg contiene Compuesto A de 110 mg, equivalente a citrato de Compuesto A de 146.5 mg y los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal

hidrófoba, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

En algunas realizaciones, cada comprimido de concentración de 135 mg contiene Compuesto A de 135 mg, equivalente a citrato de Compuesto A de 180.2 mg y los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, estearato de magnesio ycapa de película Opadry® II.

En algunas realizaciones, cada comprimido de concentración de 160 mg contiene el Compuesto A de 160 mg equivalente a citrato del Compuesto A de 213.2 mg y los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y laca de aluminio de carmín indigo azul n.o 2/FD&C.

En algunas realizaciones, el fosfato dicálcico es fosfato dibásico de calcio anhidro.

En algunas realizaciones, el comprimido que contiene la sal de citrato del Compuesto A muestra una solubilidad mejorada en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que comprende la sal de citrato del Compuesto A y bicarbonato de sodio exhibe una solubilidad mejorada en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que contiene la sal de citrato del Compuesto A muestra una solubilidad más rápida en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que comprende la sal de citrato del Compuesto A y bicarbonato de sodio muestra una solubilidad más rápida en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que comprende la sal de citrato del Compuesto A y bicarbonato de sodio exhibe una solubilidad más rápida en comparación con una cápsula que comprende la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que contiene la sal de citrato del Compuesto A presenta una mayor estabilidad en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que contiene sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A presenta mayor estabilidad en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que comprende la sal de citrato del Compuesto A y bicarbonato de sodio presenta una mayor estabilidad en comparación con un comprimido que contiene la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

En algunas realizaciones, el comprimido que comprende la sal de citrato del Compuesto A y bicarbonato de sodio exhibe una mayor estabilidad en comparación con una cápsula que comprende la sal de sesquifumarato del Compuesto A.

Los comprimidos pueden incluir uno o más excipientes, portadores o diluyentes/rellenos farmacéuticamente aceptables. Tensioactivos, diluyentes, edulcorantes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, colorantes, sabores, agentes estabilizantes, se pueden utilizar mezclas de estos y similares.

Los deslizantes son, pero sin limitarse a, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, sílice coloidal hidrófoba, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco, almidón, mezclas de los mismos o similares.

Los lubricantes son, pero sin limitarse a, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, nitruro de boro hexagonal, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, poloxámero, benzoato de sodio,

laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de cinc, mezclas de los mismos o similares.

Los disgregantes son, pero sin limitarse a, glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, quitosano, agar, ácido algínico, alginato de calcio, metilcelulosa, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, hidroxilpropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polacrilina de potasio, almidón, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, polacrilina de potasio, povidona, glicolato sódico de almidón, mezclas de estos o similares.

Formulación líquida

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una formulación líquida preparada combinando un Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la formulación líquida es una formulación de solución o una formulación de suspensión.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además un bicarbonato.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además bicarbonato de sodio o potasio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando el Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 17 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 18 %, de

aproximadamente el 19 %, de aproximadamente un 1 2 % a aproximadamente un 15 18 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 13 %, de aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 8 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 7 %, de aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 2 2 % a aproximadamente un 17 8 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 13 % a aproximadamente un 14 %, de aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 9 %, de aproximadamente un 16 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 3 % a aproximadamente un 7 10 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 13 % a aproximadamente un 17 %, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 16 %, de aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 11 %, de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 4 % a aproximadamente un 9 12 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 7 %, de aproximadamente un 17 % a aproximadamente un 18 %, de aproximadamente un 16 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 14 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 13 %, de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 5 % a aproximadamente un 11 14 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 17 % a aproximadamente un 9

%, de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 8 %, de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 16 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 13 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 11 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 9 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 8 % o de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 7 % p/p.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 18 % a aproximadamente el 17 %, de aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 19 %, de aproximadamente el 1 %, de de aproximadamente un 1 2 % a aproximadamente un 15 18 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 9 % a aproximadamente un 13 %, de aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 8 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 7 %, de aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 2 2 % a aproximadamente un 17 8 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 11 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 13 % a aproximadamente un 14 %, de aproximadamente un 12 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente

un 2 % a aproximadamente un 9 %, de aproximadamente un 16 % a aproximadamente un 2 %, de aproximadamente un 2 3 % a aproximadamente un 7 10 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 13 % a aproximadamente un 17 %, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 16 %, de aproximadamente un 14 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 11 %, de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 3 %, de aproximadamente un 3 4 % a aproximadamente un 9 12 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 7 %, de aproximadamente un 17 % a aproximadamente un 18 %, de aproximadamente un 16 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 14 %, de aproximadamente un 3 % a aproximadamente un 13 %, de aproximadamente un 8 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 5 % a aproximadamente un 11 14 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 17 % a aproximadamente un 9 %, de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 8 %, de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 16 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 13 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 12 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 11 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 8 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 7 % p/p calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de

monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de la Forma A monohidratada del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL, de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 1 mg/mL, de aproximadamente 1 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 70 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, o de aproximadamente 60 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml se calculan como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente 5.18 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 6.19 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente un 19% o aproximadamente un 20% p/p.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) en una cantidad de 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 5.18 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 6.19 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, o aproximadamente 20 % p/p calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml,

aproximadamente 5.18 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 6.19 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 11 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 13 mg/ml, aproximadamente 14 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 17 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 19 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 22 mg/ml, aproximadamente 23 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 26 mg/ml, aproximadamente 27 mg/ml, aproximadamente 28 mg/ml, aproximadamente 29 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 31 mg/ml, aproximadamente 32 mg/ml, aproximadamente 33 mg/ml, aproximadamente 34 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 36 mg/ml, aproximadamente 37 mg/ml, aproximadamente 38 mg/ml, aproximadamente 39 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 41 mg/ml, aproximadamente 42 mg/ml, aproximadamente 43 mg/ml, aproximadamente 44 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 46 mg/ml, aproximadamente 47 mg/ml, aproximadamente 48 mg/ml, aproximadamente 49 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 51 mg/ml, aproximadamente 52 mg/ml, aproximadamente 53 mg/ml, aproximadamente 54 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 56 mg/ml, aproximadamente 57 mg/ml, aproximadamente 58 mg/ml, aproximadamente 59 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 61 mg/ml, aproximadamente 62 mg/ml, aproximadamente 63 mg/ml, aproximadamente 64 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 66 mg/ml, aproximadamente 67 mg/ml, aproximadamente 68 mg/ml, aproximadamente 69 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 71 mg/ml, aproximadamente 72 mg/ml, aproximadamente 73 mg/ml, aproximadamente 74 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 76 mg/ml, aproximadamente 77 mg/ml, aproximadamente 78 mg/ml, aproximadamente 79 mg/ml o aproximadamente 80 mg/ml.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 5.18 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 6.19 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 11 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 13 mg/ml, aproximadamente 14 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 17 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 19 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 22 mg/ml, aproximadamente 23 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 26 mg/ml, aproximadamente 27 mg/ml, aproximadamente 28 mg/ml, aproximadamente 29 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 31 mg/ml, aproximadamente 32 mg/ml, aproximadamente 33 mg/ml, aproximadamente 34 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 36 mg/ml, aproximadamente 37 mg/ml, aproximadamente 38 mg/ml, aproximadamente 39 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 41 mg/ml, aproximadamente 42 mg/ml, aproximadamente 43 mg/ml, aproximadamente 44 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 46 mg/ml, aproximadamente 47 mg/ml, aproximadamente 48 mg/ml, aproximadamente 49 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 51 mg/ml, aproximadamente 52 mg/ml, aproximadamente 53 mg/ml, aproximadamente 54 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 56 mg/ml, aproximadamente 57 mg/ml, aproximadamente 58 mg/ml, aproximadamente 59 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 61 mg/ml, aproximadamente 62 mg/ml, aproximadamente 63 mg/ml, aproximadamente 64 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 66 mg/ml, aproximadamente 67 mg/ml, aproximadamente

68 mg/ml, aproximadamente 69 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 71 mg/ml, aproximadamente 72 mg/ml, aproximadamente 73 mg/ml, aproximadamente 74 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 76 mg/ml, aproximadamente 77 mg/ml, aproximadamente 78 mg/ml, aproximadamente 79 mg/ml o aproximadamente 80 mg/ml calculado como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente el 5.2 % p/p.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente el 6.2 % p/p.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 10 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 20 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de

monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 30 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 40 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 60 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 70 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 80 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de

monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 10 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 20 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 30 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 40 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 60 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de

monocitrato de Forma A del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 70 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida se prepara usando una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) a una concentración de aproximadamente 80 mg/mL calculada como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 9 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 8 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 7 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 6 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 4 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 3 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 1 % p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.38 %, aproximadamente el 0.4

%, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 0.6 %, aproximadamente 0.7 %, aproximadamente 0.8 %, aproximadamente 0.9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.1 %, aproximadamente 1.2 %, aproximadamente 1.3 %, aproximadamente 1.4 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.6 %, aproximadamente 1.7 %, aproximadamente 1.8 %, aproximadamente 1.9 %, aproximadamente un 2%, aproximadamente un 3%, aproximadamente un 4% o aproximadamente un 5% p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además un edulcorante, en donde el edulcorante es ventajoso o neotame.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además advantame.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además un neotamo.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.9% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.8% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.7% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.6% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.5% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.4% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.3% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.2% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente un 0.06%, aproximadamente un 0.07%, aproximadamente un 0.08%, aproximadamente un 0.09% o aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 9 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 8 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 7 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 6 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 4 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 3 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 1 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.38 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 0.6 %, aproximadamente 0.7 %, aproximadamente 0.8 %, aproximadamente 0.9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.1 %, aproximadamente 1.2 %, aproximadamente 1.3 %, aproximadamente 1.4 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.6 %, aproximadamente 1.7 %, aproximadamente 1.8 %, aproximadamente 1.9 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o

aproximadamente el 5 % en peso de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.38 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 0.6 %, aproximadamente 0.7 %, aproximadamente 0.8 %, aproximadamente 0.9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.1 %, aproximadamente 1.2 %, aproximadamente 1.3 %, aproximadamente 1.4 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.6 %, aproximadamente 1.7 %, aproximadamente 1.8 %, aproximadamente 1.9 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 % o aproximadamente un 5 % p/p de un sabor (por ejemplo, sabor a uva).

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además un bicarbonato.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 9 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 8 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 7 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 6 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 4 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 3 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 1 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación comprende además aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente 0.6 %, aproximadamente 0.7 %, aproximadamente 0.8 %, aproximadamente 0.9 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.1 %, aproximadamente 1.2 %, aproximadamente 1.3 %, aproximadamente 1.4 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.6 %, aproximadamente 1.7 %, aproximadamente 1.8 %, aproximadamente 1.9 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 % o aproximadamente un 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 0.38 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 6.7 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 10 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 15 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 20 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 25 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 29.4 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 30 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 35 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 40 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 42.7 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 45 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende además aproximadamente el 50 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara utilizando:

Una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p, y

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame).

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara utilizando:

una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame), y

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara utilizando:

una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame),

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico, y

de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio).

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara utilizando:

una sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de un edulcorante (por ejemplo, advantame o neotame),

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico,

de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de un agente enmascarador del sabor (por ejemplo, cloruro de sodio), y

de aproximadamente un 0.1 % a aproximadamente un 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación líquida de la presente divulgación tiene un pH de aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5 o aproximadamente 8.0.

En algunas realizaciones, la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 3.0.

En algunas realizaciones particulares, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara combinando:

Material	**Función del componente**	**Denominación de la composición (F1)**
Forma de la sal del Compuesto A	-	Sesquifumarato
Forma de la sal del Compuesto A (% p/p)	-	6.19 sat. (50 mg/mL Equivalentes de base libre)[a]
Ácido cítrico, anhidro (% p/p)	Agente tamponante	0.38
Advantame (% p/p)	Endulzante	0.07
Metilparabeno sódico (%p/p)	Conservante	0.1
Sorbato de potasio (% p/p)	Conservante	0.1
Cloruro de sodio (% p/p)	Enmascaramiento del sabor	1.0
Bicarbonato de sodio (% p/p)	Agente tamponante	1.6
Aroma de uva (% p/p)	Sabor	1.0
Hidróxido de sodio	Ajustador de pH[c]	Ajustado a pH 6.5
Ácido clorhídrico	Ajustador de pH[c]	
Agua purificada	Vehículo	C.S. hasta 100%

[a]base libre de 50 mg/mL de API es equivalente a 63.80 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03 g/ml. Una concentración de 50 mg/mL de base libre es, por lo tanto, equivalente a 48.5 mg/g de base libre o 61.9 mg/g de sal de sesquifumarato.

[b] El 40 mg/mL de la base libre del API es equivalente a 53.32 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03. Por lo tanto, una concentración de 40 mg/mL de base libre es equivalente a 38.8 mg/g (40 mg/mL/1.03) de base libre o 51.8 mg/g de forma de sal de citrato.

[c] para el ajuste del pH según sea necesario.

API = principio farmacéutico activo; N/A = no aplicable; Q.S. = Cantidad suficiente.

En algunas realizaciones particulares, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara combinando:

Material	**Función del componente**	**Denominación de la composición (F2)**
Forma de la sal del Compuesto A	-	Sesquifumarato
Forma de la sal del Compuesto A (% p/p)	-	6.19 sat. (50 mg/mL Equivalentes de base libre)[a]
Ácido cítrico, anhidro (% p/p)	Agente tamponante	0.38
Advantame (% p/p)	Endulzante	0.07
Metilparabeno sódico (%p/p)	Conservante	0.18
Sorbato de potasio (% p/p)	Conservante	0.20
Cloruro de sodio (% p/p)	Enmascaramiento del sabor	1.0
Bicarbonato de sodio (% p/p)	Agente tamponante	1.6
Aroma de uva (% p/p)	Sabor	N/D
Hidróxido de sodio	Ajustador de pH[c]	Ajustado a pH 6.0
Ácido clorhídrico	Ajustador de pH[c]	

Agua purificada	Vehículo	C.S. hasta 100%

[a]base libre de 50 mg/mL de API es equivalente a 63.80 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03 g/ml. Una concentración de 50 mg/mL de base libre es, por lo tanto, equivalente a 48.5 mg/g de base libre o 61.9 mg/g de sal de sesquifumarato.

[b] El 40 mg/mL de la base libre del API es equivalente a 53.32 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03. Por lo tanto, una concentración de 40 mg/mL de base libre es equivalente a 38.8 mg/g (40 mg/mL/1.03) de base libre o 51.8 mg/g de forma de sal de citrato.

[c] para el ajuste del pH según sea necesario.

API = principio farmacéutico activo; N/A = no aplicable; Q.S. = Cantidad suficiente.

En algunas realizaciones particulares, la formulación líquida de la presente divulgación se prepara combinando:

Material	**Función del componente**	**Denominación de la composición (F3)**
Forma de la sal del Compuesto A	-	Citrato
Forma de la sal del Compuesto A (% p/p)	-	5.18 (40 mg/mL de equivalentes de base libre)[b]
Ácido cítrico, anhidro (% p/p)	Agente tamponante	0.38
Advantame (% p/p)	Endulzante	0.07
Metilparabeno sódico (%p/p)	Conservante	0.10
Sorbato de potasio (% p/p)	Conservante	0.10
Cloruro de sodio (% p/p)	Enmascaramiento del sabor	1.0

Bicarbonato de sodio (% p/p)	Agente tamponante	N/D
Aroma de uva (% p/p)	Sabor	1.0
Hidróxido de sodio	Ajustador de pH[c]	Ajustado a pH 3.0
Ácido clorhídrico	Ajustador de pH[c]	
Agua purificada	Vehículo	C.S. hasta 100%

[a]base libre de 50 mg/mL de API es equivalente a 63.80 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03 g/ml. Una concentración de 50 mg/mL de base libre es, por lo tanto, equivalente a 48.5 mg/g de base libre o 61.9 mg/g de sal de sesquifumarato.

[b] El 40 mg/mL de la base libre del API es equivalente a 53.32 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03. Por lo tanto, una concentración de 40 mg/mL de base libre es equivalente a 38.8 mg/g (40 mg/mL/1.03) de base libre o 51.8 mg/g de forma de sal de citrato.

[c] para el ajuste del pH según sea necesario.

API = principio farmacéutico activo; N/A = no aplicable; Q.S. = Cantidad suficiente.

Pureza

En algunas realizaciones, el API monohidratado del Compuesto A (Forma A) debe cumplir los criterios de aceptación que demuestren una pureza aceptable. En algunas realizaciones, los criterios de aceptación se seleccionan del grupo que comprende: Apariencia, ensayo, impurezas totales, impurezas especificadas, impurezas no especificadas, contenido de agua, disolventes residuales e impurezas elementales.

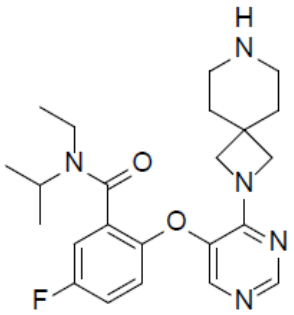
En algunas realizaciones, se realizan pruebas para los criterios de aceptación durante la liberación de la sustancia farmacológica para su uso en la formulación, es decir, las pruebas se realizarán antes de su uso en la preparación de la formulación.

En algunas realizaciones, las pruebas de criterios de aceptación se realizan después de su uso en la preparación de la formulación.

En una realización, el ensayo del API polimórfico monohidratado del monocitrato del Compuesto A es de al menos aproximadamente un 90 99 % p/p, al menos aproximadamente un 91 97 % p/p, al menos aproximadamente un 92 98 % p/p, al menos aproximadamente un 93 % p/p, al menos aproximadamente un 94 % p/p, al menos aproximadamente un 95 % p/p o al menos aproximadamente un 96 % p/p.

En otra realización, las impurezas totales en el API polimórfico monohidratado del monocitrato del Compuesto A son inferiores a aproximadamente 5.0% área, inferiores a aproximadamente 4.5% área, inferiores a aproximadamente 4.0% área, inferiores a aproximadamente 3.5% área, inferiores a aproximadamente 3.0% área, inferiores a aproximadamente 2.5% área, inferiores a aproximadamente 2.0% área, inferiores a aproximadamente 1.5% área, inferiores a aproximadamente 1.0% área o inferiores a aproximadamente 0.5% área.

En otra realización, el API polimórfico monohidratado del monocitrato del Compuesto A tiene ≤ 0.5% p/p, ≤ 0.45% p/p, ≤ 0.40% p/p, ≤ 0.35% p/p, ≤ 0.30% p/p, ≤ 0.25% p/p, ≤ 0.2% p/p, ≤ 0.15% p/p o ≤ 0.1% p/p de la impureza B.



Impureza B

En otras realizaciones, el API polimórfico del monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene no más de aproximadamente 1.0% área, no más de aproximadamente 0.9% área, no más de aproximadamente 0.8% área, no más de aproximadamente 0.7% área, no más de aproximadamente 0.6% área, no más de 0.5% área, no más de aproximadamente 0.4% área, no más de aproximadamente

0.3% área, no más de aproximadamente 0.2% área o no más de aproximadamente 0.1% área de una única impureza.

En otras realizaciones más, las impurezas se miden mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X de polvo o espectroscopía. En algunas realizaciones, la pureza se confirma mediante el valor del ensayo e impurezas (totales, especificados y no especificados).

En algunas realizaciones, los disolventes residuales y las impurezas elementales en el API polimórfico del monocitrato monohidratado del Compuesto A son como se definen en los límites de la ICH.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) dispersada dentro de un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) la fase extragranular comprende un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende la sal de citrato del Compuesto A de la Forma A dispersa en un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) la fase extragranular comprende un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable y en donde la sal de citrato de Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma y en donde la sal A del citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p del monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo y donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo, es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma

polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 40% p/p de monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo, calculada como equivalentes de base libre y en donde la forma A salina del citrato del Compuesto A o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura, medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma, y en donde la sal A del citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía,

espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 40% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma, calculada como equivalentes de base libre y donde la sal A del citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p de monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo, calculada como equivalentes de base libre y donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo, es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) de modo que el comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p de monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo y donde la forma polimórfica de la sal A del citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de tal forma que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma, calculada como equivalentes de base libre y donde la sal A del citrato del Compuesto A o una

forma polimórfica de este (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo y donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% puro cuando se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C), de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%,

aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de monocitrato monohidratado del Compuesto A, o una forma polimórfica del mismo, calculada como equivalentes de base libre y donde el monocitrato monohidratado del Compuesto A o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, de manera que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A y donde la sal de la Forma A del citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía,

espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, de manera que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre y en donde la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X de polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%,

aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente un 29%, o aproximadamente un 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculada como equivalentes de base libre y donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente

2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente un 29%, o aproximadamente un 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de modo que el comprimido comprende aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17.8%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18.7%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 23.8%, aproximadamente 24%, aproximadamente 24.4%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, o aproximadamente 30% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculada como equivalentes de base libre y donde la sal de

monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma, y donde la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg,

acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma, calculada como equivalentes de base libre y donde la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg del monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo y en donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% puro cuando

se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende un monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg del monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo, calculado como equivalentes de base libre y en donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% puro cuando se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg,

acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A y en donde la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, acerca de 22 mg, acerca de 23 mg, acerca de 24 mg, acerca de 25 mg, acerca de 26 mg, acerca de 27 mg, acerca de 28 mg, acerca de 29 mg, acerca de 30 mg, acerca de 33.4 mg, acerca de 35 mg, acerca de 40 mg, acerca de 50 mg, acerca de 60 mg, acerca de 70 mg, acerca de 80 mg, acerca de 90 mg, acerca de 100 mg, acerca de 110 mg, acerca de 120 mg, acerca de 130 mg, acerca de 135 mg, acerca de 140 mg, acerca de 146.5 mg, acerca de 150 mg, acerca de 160 mg, acerca de 170 mg, acerca de 180 mg, acerca de 180.2 mg, acerca de 190 mg, acerca de 200 mg, acerca de 210 mg, acerca de 213.2 mg, acerca de 220 mg, acerca de 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg de la Forma A de la sal de citrato del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre y en donde la Forma A de citrato del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg,

aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente 300 mg de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, tiene al menos aproximadamente un 95 % de pureza, medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146.5 mg,

aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 213.2 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente el 240 mg, aproximadamente el 250 mg o aproximadamente el 300 mg de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, calculado como equivalentes de base libre, y donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg y donde la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende la sal de citrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg calculado como equivalentes de base libre y donde la sal de citrato del Compuesto A o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la Forma A, B y/o C) es al menos aproximadamente 95% pura medida mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% pura tal como se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monocitrato del Compuesto A monohidratado en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 33.4 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 146.5 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180.2 mg, aproximadamente 213.2 mg o aproximadamente 250 mg calculados como equivalentes de base libre y en donde la sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% pura tal como se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de un monocitrato del Compuesto A monohidratado,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato del Compuesto A monohidratado, y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía,

espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante

cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de

resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de

resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 7% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 15% a aproximadamente el 30% p/p de una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre; y

(ii) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

en donde la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 45% y aproximadamente 60% p/p de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de un disgregante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 2% y aproximadamente 7% p/p de bicarbonato de sodio;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.1% y aproximadamente 2% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% y aproximadamente 5% p/p de un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio),

en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido comprende monohidrato de monocitrato del Compuesto A de modo que el comprimido comprende aproximadamente 213.2 mg del Compuesto A calculado como equivalentes de base libre y donde la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A es al menos aproximadamente 95% puro según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre, y

(ii) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio

y en donde la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de

resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto C tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de citrato del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de citrato del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre, y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina); y

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg; y

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre,

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba); y

de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende:

(i) de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(ii) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio

y en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía,

espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de bicarbonato de sodio; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, el comprimido de la presente divulgación comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A calculada como equivalentes de base libre;

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno (por ejemplo, un relleno que comprende celulosa microcristalina);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg un aglutinante (por ejemplo, hipromelosa);

de aproximadamente 5 mg a aproximadamente bicarbonato de sodio de 50 mg;

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un deslizante (por ejemplo, sílice coloidal hidrófoba);

de aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 15 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio); y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)

y en donde la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A tiene una pureza de al menos aproximadamente 95% según se mide mediante cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, difracción de rayos X en polvo o espectroscopía.

En algunas realizaciones, la pureza sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, se mide utilizando cromatografía líquida de alta resolución/cromatografía líquida de ultrarresolución (HPLC/UPLC) utilizando detección ultravioleta (UV).

En algunas realizaciones, el comprimido es estable a 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR durante al menos aproximadamente 15 días, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 18 meses o al menos aproximadamente 24 meses.

En algunas realizaciones, el comprimido es estable a 40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR durante al menos aproximadamente 15 días, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses o al menos aproximadamente 18 meses.

En algunas realizaciones, el comprimido se somete a ciclos de temperatura y es estable durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente

3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 18 meses o al menos aproximadamente 24 meses después del ciclo de temperatura; donde cada ciclo de temperatura, el comprimido de monocitrato monohidratado del Compuesto A se almacena a 20°C durante 3 días, y después se deja que se equilibre a 25°C/60% HR durante 1 día, seguidos de 3 días de almacenamiento a 50°C.

En algunas realizaciones, el comprimido es estable a 40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses o al menos aproximadamente 18 meses.

Métodos de uso

En algunas realizaciones, el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo se usa para tratar o prevenir una enfermedad causada por, o asociada con, la expresión, actividad y/o función de menina.

En algunas realizaciones, el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) se usa para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer a un sujeto.

En algunas realizaciones, se usa el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo para tratar un cáncer a un sujeto.

En algunos casos, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, el cáncer es un linfoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia MLL-positiva, leucemia inducida por MLL, reordenamiento del gen lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A) (también denominado leucemia de linaje mixto reordenada (MLL-r) o translocación KMT2A), leucemia asociada con un reordenamiento de MLL o un reordenamiento del gen MLL, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia relacionada con la terapia, síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (MPD), neoplasia mieloproliferativa (MPN), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T (LLP-T), leucemia linfocítica de gránulos grandes, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) o macroglobulinemia de Waldenström.

En algunas realizaciones, el cáncer es una leucemia mieloide aguda abstracta con mutación en la nucleofosmina (NPM1) (es decir, leucemia mieloide aguda $NPM1^{mut}$).

En algunas realizaciones, se usa el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo para tratar el cáncer, en donde el cáncer es una leucemia.

En algunas realizaciones, el sujeto que va a tratarse de leucemia aguda con el compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo se selecciona basándose en la presencia de reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A) en células de la médula ósea.

Indicaciones de enfermedades

En algunas realizaciones, se encuentra un método para tratar el cáncer en un individuo que lo necesita que comprende administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo. En algunas realizaciones, se encuentra un método para tratar un cáncer en un individuo que lo necesita que comprende administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo dos veces al día. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la divulgación son eficaces contra una gama de cánceres que incluyen, aunque no de forma limitativa, cáncer hemático (p. ej., leucemia y linfoma), cáncer de vejiga, cáncer de cerebro (p. ej., glioma, glioma pontino intrínseco difuso (DIPG)), cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos (es decir, cáncer de mama ER+)), cáncer colorrectal, cáncer cervicouterino, cáncer gastrointestinal (p. ej., carcinoma colorrectal, cáncer gástrico), cáncer genitourinario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata resistente a la castración), cáncer de riñón (p. ej., carcinoma de células renales), cáncer de piel, cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma papilar de tiroides), cáncer testicular, sarcoma (p. ej., sarcoma de Ewing) y cánceres

relacionados con el SIDA. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con un gen MLL reordenado. En algunas realizaciones, la fisiopatología del cáncer depende del gen MLL. En algunas realizaciones, el gen MLL es MLL1. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado con una ganancia de función del p53 mutante.

En algunas realizaciones, los cánceres específicos que pueden tratarse con el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal A monohidratada del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo descrita en el presente documento incluyen cánceres cardíacos, tales como, por ejemplo, sarcoma (por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico (*por ejemplo*, células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas y adenocarcinoma), carcinoma alveolar y bronquiolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, adenomas/carcinoides bronquiales y blastoma pleuropulmonar; cáncer gastrointestinal, que incluye, por ejemplo, cánceres del esófago (*por ejemplo*, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y linfoma), cánceres del estómago (*por ejemplo,* carcinoma, linfoma y leiomiosarcoma), cánceres del páncreas (*por ejemplo,* adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma), cánceres del intestino delgado (*por ejemplo,* adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma), cánceres del intestino grueso o colon (*por ejemplo*, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, y leiomioma) y otros cánceres del tracto digestivo (*por ejemplo,* cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer de apéndice, cáncer del canal anal, cáncer de la lengua, cáncer de vesícula biliar, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de colon, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal (CRC) metastásico refractario, cáncer colorrectal (CRC), cáncer de vías

biliares extrahepático, cáncer de vías biliares intrahepático, cáncer rectal y cáncer de intestino delgado); cánceres del tracto genitourinario, incluyendo, por ejemplo, cánceres del riñón (*por ejemplo*, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia), cánceres de vejiga y uretra (*por ejemplo*, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales y adenocarcinoma), cánceres de próstata (*por ejemplo*, adenocarcinoma y sarcoma), cánceres del testículo (por*ejemplo*, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides y lipoma), así como cáncer de células de transición, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter y otros órganos urinarios, cáncer uretral y cáncer de vejiga urinaria; cánceres de hígado, incluyendo, por ejemplo, hepatoma (*por ejemplo*, carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma; cánceres óseos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocrodroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; cánceres del sistema nervioso, incluidos, por ejemplo, cánceres del cráneo (*por ejemplo,* osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, y osteitis deformans); cánceres de las meninges (*por ejemplo*, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis); cánceres del cerebro (*por ejemplo*, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, y tumores congénitos); cánceres de la médula espinal (*por ejemplo*, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma), y otros cánceres del sistema nervioso (por ejemplo, glioma del tallo cerebral, glioma pontino intrínseco difuso (DIPG), tumor cerebral, cáncer del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, linfoma primario del sistema nervioso central, glioma hipotalámico y de la

vía visual, linfoma del sistema nervioso, tumores neuroectodepresores primitivos supratentoriales, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales); cánceres ginecológicos, que incluyen, por ejemplo,cánceres del útero (*por ejemplo,*carcinoma endometrial), cánceres del cuello uterino (por*ejemplo, carcinoma cervicouterino y displasia precervical)*, cánceres de los ovarios (por ejemplo, carcinoma mucinoso, adenocarcinoma de ovario, carcinoma de cistinoso, adenocarcinoma mucinoso, incluido el carcinoma de cistinoso, carcinoma de ovario, adenocarcinoma de cistinoso, adenocarcinoma tumores de células de colon granulosa, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno), cánceres de la vulva (*por ejemplo,* carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, y melanoma), cánceres de la vagina (*por ejemplo,* carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botioide y rabdomiosarcoma embrionario), y cánceres de las trompas de falopio (*por ejemplo,* carcinoma); otros cánceres del aparato reproductor, que incluyen, por ejemplo, cáncer de endometrio, cáncer uterino de endometrio, tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, glioma tumoral trofoblástico gestacional, cáncer epitelial ovárico, tumor de células germinales ováricas, tumor ovárico con bajo potencial maligno, cáncer del pene, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de células germinales extracraneales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer uterino, cáncer de corpus uterino, sarcoma uterino; cánceres linfáticos y hematológicos, incluidos, por ejemplo, cánceres de la sangre (*por ejemplo,* leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica crónica, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenstrom), y otros cánceres linfáticos o hematológicos incluyendo, por ejemplo, leucemia infantil, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, mielodisplasia, síndrome mielodisplásico, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, timoma y carcinoma tímico, micosis fungoide y síndrome de Sézary; cánceres de

piel, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, moles del nevi displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, carcinoma de células de merkel, carcinoma de piel de células de merkel, melanoma y tumor carcinoide; cánceres de las glándulas suprarrenales, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma; otros cánceres asociados con el sistema endocrino incluidos, por ejemplo, carcinoma adrenocortical, neoplasia endocrina múltiple (*por ejemplo,* neoplasia endocrina múltiple de tipo I), síndrome de neoplasia endocrina múltiple, cáncer paratiroideo, tumor hipofisario, feocromocitoma, cáncer pancreático de células de islotes y tumores de células de islotes);cáncer del tejido conjuntivo (por ejemplo, cáncer óseo, cáncer óseo y articular, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); cáncer asociado con la cabeza, el cuello y la boca (*por ejemplo*, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer metastásico del cuello escamoso, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer esofágico, cáncer laríngeo, cáncer de faringe, cáncer hipofaríngeo, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer orofaríngeo y cáncer de las glándulas salivales); y cáncer asociado con el ojo (*por ejemplo*, cáncer ocular, melanoma intraocular). En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Ewing.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hemático tal como leucemia o linfoma. Ejemplos de leucemias y linfomas tratables con el Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (p. ej., monocitrato monohidratado del Compuesto A, sal de la Forma A), o una composición farmacéutica (p. ej., formulación líquida o formulación sólida como un comprimido) de la invención incluyen la leucemia de linaje mixto (MLL), la leucemia relacionada con MLL, la leucemia asociada a MLL, la leucemia MLL-positiva, la leucemia inducida por MLL, el reordenamiento del gen de la lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A), la leucemia asociada con un reordenamiento de MLL o un reordenamiento del gen MLL, la leucemia aguda, la leucemia crónica, la leucemia indolente, la leucemia linfoblástica, la leucemia linfocítica, la leucemia mieloide, la leucemia mielógena, la leucemia infantil, la leucemia linfocítica aguda (LLA) (también denominada leucemia

linfoblástica aguda o leucemia linfoide aguda), aguda leucemia mieloide (LMA) (también conocida como leucemia mielógena aguda o leucemia mieloblástica aguda), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC) (también conocida como leucemia linfoblástica crónica), leucemia mielógena crónica (LMC) (también conocida como leucemia mieloide crónica), leucemia relacionada con la terapia, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasia mieloproliferativa (NMP), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de células T, LMA por nucleofosmina (NPM1), neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T (LLP-T), grandes leucemia linfocítica granular, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström. En algunas realizaciones, la leucemia mieloide aguda (AML) es leucemia mieloide aguda mutada por nucleofosmina abstracta (NPM1) (es decir, leucemia miloide aguda $NPM1^{mut}$).

En realizaciones particulares, el Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, sal de la Forma A de monocitrato monohidratado del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo de la invención se usa para tratar leucemia asociada con un reordenamiento de MLL, leucemia linfocítica aguda asociada con un reordenamiento de MLL, leucemia linfoblástica aguda asociada con un reordenamiento de MLL, leucemia linfoide aguda asociada con un reordenamiento de MLL, leucemia mieloide aguda asociada con un reordenamiento de MLL, leucemia mielógena aguda asociada con un reordenamiento de MLL o leucemia mieloblástica aguda asociada con un reordenamiento de MLL. Como se utiliza en el presente documento, "reordenamiento del MLL" significa un reordenamiento del gen *MLL*.

Los linfomas malignos son transformaciones neoplásicas de células que residen predominantemente en los tejidos linfoides. Dos grupos de linfomas malignos son linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (NHL). Ambos tipos de linfomas infiltran tejidos reticuloendoteliales. Sin embargo, difieren por el origen de las células neoplásicas, sitio de la enfermedad, presencia de síntomas sistémicos, y respuesta al tratamiento (Freedman et al., "Non-Hodgkin's lymphomas" Capítulo 134, Cancer Medicine, (una publicación aprobada de la American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

La población de leucemia aguda que tiene un reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (*KMT2A*) consiste en pacientes adultos y pediátricos. Una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida, o una formulación sólida tal como un comprimido) que comprende Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo de la presente invención es adicionalmente útil para el tratamiento de pacientes con leucemia con un reordenamiento del gen *MLL/KMT2A*.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A o el comprimido a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar a un sujeto con leucemia aguda recidivante o refractaria con un reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A KMT2A A, comprendiendo el método administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A, del Compuesto A, un comprimido que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A, o una formulación líquida que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A al sujeto.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) o una composición farmacéutica (por ejemplo,

formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de un cáncer en un sujeto.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, a sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad en la que la interacción menina-MLL desempeña una función que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad donde la interacción de menina-MLL desempeña una función que comprende administrar una combinación que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad donde la interacción de menina-MLL desempeña una función que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A a un sujeto que lo necesita.

Leucemia

Se divulga en el presente documento, en determinadas realizaciones, un método para tratar una leucemia en un sujeto que lo necesita, que comprende: Administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo.

La leucemia es un cáncer de la sangre o la médula ósea, caracterizado por un aumento anormal de células sanguíneas, normalmente leucocitos (glóbulos blancos). Leucemia es un término atrayente que abarca una gama de enfermedades. La primera división se realiza entre sus formas agudas y crónicas: (i) la leucemia aguda se caracteriza por el rápido aumento de células sanguíneas inmaduras. Esta aglomeración hace que la médula ósea no pueda producir glóbulos sanguíneos sanos. Se requiere tratamiento inmediato en la leucemia aguda debido a la rápida progresión y acumulación de las células malignas, que luego se derraman al torrente sanguíneo y se diseminan a otros órganos del cuerpo. Las formas agudas de leucemia son las formas más comunes de leucemia en niños; (ii) la leucemia crónica se distingue por la acumulación excesiva de glóbulos blancos relativamente maduros, pero anómalos. Normalmente, tarda meses o años en progresar, las células se producen a una velocidad mucho mayor que las células normales, lo que da como resultado muchos glóbulos blancos anómalos en la sangre. La leucemia crónica se produce principalmente en las personas mayores, pero teóricamente puede darse en cualquier grupo de edad. Además, las enfermedades se subdividen según qué tipo de célula sanguínea se vea afectada. Esta división divide las leucemias en leucemias linfoblásticas o linfocíticas y leucemias mieloides o mielógenas: (i) leucemias linfoblásticas o linfocíticas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de médula que normalmente va a formar linfocitos, que son células del sistema inmunitario contra infecciones; (ii) leucemias mieloides o mielógenas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de

célula de médula ósea que normalmente va a formar glóbulos rojos, algunos otros tipos de glóbulos blancos y plaquetas.

Dentro de estas categorías principales, existen varias subcategorías que incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia de células pilosas (HCL).

Los síntomas, las pruebas de diagnóstico y las pruebas de pronóstico para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente son conocidos. Véase, por ejemplo, "Harrison's Principles of Internal Medicine" 16ª ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc Dey et al (2006), Cytojournal 3(24) y el sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo, el sitio web mantenido por el National Cancer Institute).

Varios modelos animales son útiles para establecer una gama de dosis terapéuticamente eficaces de compuestos inhibidores, tales como el inhibidor de menina (por ejemplo, Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores.

La eficacia terapéutica del inhibidor de menina (por ejemplo, Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para una cualquiera de las enfermedades anteriores puede optimizarse durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que está siendo tratado puede someterse a una evaluación diagnóstica para correlacionar el alivio de los síntomas o patologías de la enfermedad con la inhibición de la actividad de menina in vivo lograda mediante la administración de una dosis dada del inhibidor de menina (por ejemplo, Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Se pueden utilizar ensayos celulares conocidos en la técnica para determinar la actividad *in vivo*. Por lo tanto, la cantidad del inhibidor de menina (por ejemplo, Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se administra a un sujeto puede aumentarse o disminuirse según sea necesario para mantener un nivel de inhibición de menina óptimo para tratar el estado patológico del sujeto.

En algunas realizaciones, el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo se usa para la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones anteriores. En algunas realizaciones, el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo de la presente invención se refiere al tratamiento de la leucemia. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al tratamiento de la leucemia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo.

Las leucemias agudas generalmente son el resultado de mutaciones adquiridas en células progenitoras hematopoyéticas. Las anomalías cromosómicas son a menudo características mutacionales discretas en la leucemia. Muchas de estas anomalías cromosómicas se deben a translocaciones específicas que conducen a la formación de genes de fusión que se convierten en impulsores para la tumorigénesis y el desarrollo del tumor. Un ejemplo específico implica el gen *MLL1*. Las translocaciones en el locus *MLL1* (11q23) pueden conducir a la formación de fusiones de genes oncogénicos que caracterizan las leucemias agudas de MLLr. La proteína MLL1 es un regulador clave del desarrollo y es el homólogo de mamífero de Drosophila trithorax. Es un importante regulador epigenético de la expresión del gen HOX. Las translocaciones en el locus de *MLL1* crean proteínas quiméricas que fusionan el extremo N de MLL1 a dominios C-terminales variables derivados de diferentes compañeros de translocación. Actualmente, se conocen más de 90 compañeros de fusión diferentes. El término de estas fusiones permite un programa de transcripción aberrante caracterizado por

la sobreexpresión de HOX y otros genes del desarrollo. Este programa de transcripción suprime la diferenciación y potencia la proliferación, conduciendo a leucemias agudas MLLr. Las translocaciones que implican el locus *MLL1* (11q23) se diagnostican rutinariamente usando hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Dependiendo de la célula progenitora de origen, MLLr puede aparecer fenotípicamente como ALL, AML o leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL). Estas translocaciones son raras y MLLr tiene una incidencia anual combinada de aproximadamente 4000 casos al año en los Estados Unidos (EE. UU.), Europa y Japón. Aproximadamente 10% de todas las leucemias albergan *MLL1* translocaciones.

El Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo es útil adicionalmente para el tratamiento de pacientes con leucemia con un reordenamiento del gen *MLL/KMT2A*.

Tratamiento de leucemias agudas MLLr recidivantes o refractarias

El riesgo de recidiva para los pacientes con MLLr es elevado después de la quimioterapia convencional y el trasplante de células madre, con una tasa de supervivencia global de 5 años de tan solo aproximadamente 35%. Actualmente no hay terapias disponibles que se dirijan específicamente a la leucemia de MLLr.

La interacción de las proteínas de fusión de MLL1 con la menina es un factor clave de las leucemias agudas de MLLr. Ambas fusiones de MLL1 y MLLr se unen a un sitio de alta afinidad bien caracterizado en la proteína menina asociada a la cromatina. La unión de fusiones de MLL1 a menina está mediada por los residuos de aminoácidos 9-13 (FPARP) que se encuentran en el extremo N de MLL1. La unión a menina localiza estas fusiones a la cromatina donde posibilitan un programa de transcripción leucémica, que incluye la regulación positiva del locus *HOXA* y los genes MEIS1. Se requiere la interacción entre la proteína de fusión y la menina para mantener este programa de transcripción.

El inhibidor de menina (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se une con alta afinidad al bolsillo de unión a MLL1 en la menina y muestra actividad a lo largo de una serie de células que albergan fusiones de MLLr. El inhibidor de menina (por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) altera la interacción entre la menina y las proteínas de fusión MLL1 que se requiere para la actividad leucemogénica, alterando del mismo modo la expresión de oncogenes críticos, provocando la detención del crecimiento y la inhibición de la proliferación celular. Se han notificado inhibidores de molécula pequeña de la interacción menina-MLL. Estos inhibidores han demostrado actividad antiproliferativa contra las líneas celulares MLLr y han mostrado un beneficio de supervivencia como agente individual en modelos de ratón de leucemia MLLr. Estos datos indican que la inhibición farmacológica de la interacción de menina-MLL representa una posible estrategia dirigida para el tratamiento de leucemias agudas de MLLr.

AML de NPM1c

La AML es una leucemia aguda caracterizada por la acumulación de células mieloides en la médula ósea como resultado de una diferenciación y proliferación deterioradas. *NPM1* se encuentra entre los genes mutados con mayor frecuencia en la AML. Las mutaciones puntuales en el gen *NPM1* conducen a la localización citoplasmática aberrante de las proteínas mutantes, que se denominan NPM1c. La identificación de NPM1c es una parte esencial del monitoreo diagnóstico de AML. Los pacientes con AML con mutaciones en *NPM1* solo tienen un pronóstico favorable con ~60% de supervivencia global (OS) a los cinco años. Sin embargo, la mayoría (>80%) pacientes con AML NPM1c albergan múltiples mutaciones concurrentes que pueden afectar negativamente al pronóstico. Se han encontrado comutaciones en los genes *FLT3*, *DNMT3A*, *NRAS*, *TET2* e *IDH1/2*, entre otros. NPM1c generalmente no se encuentra en ABSOLUTO.

Tratamiento de pacientes con AML de NPM1c

La Sociedad Americana contra el Cáncer estima que habrá ~21,450 nuevos casos de AML en los EE. UU. En el 2019. En la AML adulta, ~30% de los pacientes tienen NPM1c.

NPM1 normalmente existe como una proteína nucleolar que se transporta entre el núcleo y el citoplasma. Tiene múltiples funciones, incluyendo ensamblaje y transporte de proteínas ribosómicas, control de la duplicación del centrosoma y regulación del supresor de tumores ARF. La localización citosólica de *NPM1*c mutante conduce al reparto aberrante de proteínas nucleares asociadas a NPM1c en el citoplasma, incluyendo varios factores de transcripción. Entre estos se encuentra PU.1, un conductor maestro de la diferenciación de linaje de monocitos. La pérdida de PU.1 del núcleo en la AML de NPM1c conduce a la supresión de >500 genes de diferenciación terminal. La supresión de la diferenciación por parte de NPM1c posibilita un programa de transcripción leucémica que es altamente dependiente del aumento de la expresión del grupo HOXA y los genes *MEIS1*. El término de estos genes bloquea adicionalmente la diferenciación e induce proliferación a largo plazo, lo que conduce al fenotipo leucémico.

Además, las firmas HOX/MEIS de AMLs NPM1c se superponen con las de leucemias MLLr y células madre hematopoyéticas (HSC). El mantenimiento de esta firma de transcripción en las células NPM1c depende directamente de la interacción menina-MLL1.

Aunque se sabe poco sobre cómo las células NPM1c mutantes mantienen la expresión génica aberrante, se ha mostrado que la mutación del motivo de unión de menina en MLL1 inhibe fuertemente la capacidad proliferativa de las células NPM1c debido a la pérdida de unión de MLL1 a menina. Además, se demostró que el inhibidor de la interacción de menina-MLL de molécula pequeña, MI-503, suprime el programa de transcripción *HOXA/MEIS1* en células NPM1c, conduciendo a la detención del crecimiento, diferenciación terminal y muerte celular, confirmando un papel crítico para la interacción menina-MLL1 en células NPM1c. Estos hallazgos se validaron y extendieron en otro informe que demostró que el inhibidor de menina

activo por vía oral, KO-539, tenía una robusta actividad antileucémica en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes con AML mutante para NPM1c. En general, estos resultados demostraron que las células que albergan NPM1c son muy sensibles a los inhibidores de la interacción menina-MLL.

En algunas realizaciones, el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la forma de sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo de la presente invención se dirige al tratamiento de AML NMP1. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al tratamiento de AML NMP1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la Forma A salina del monohidrato del monocitrato del Compuesto A), o una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación líquida o formulación sólida tal como un comprimido) del mismo.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

En el presente documento, en determinadas realizaciones, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, sal de la Forma A de monocitrato monohidratado del Compuesto A) y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la sal de citrato del Compuesto A es amorfa o cristalina.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluidos excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente.

La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y como se entiende en la técnica Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede

encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad.

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) y/o un agente terapéutico adicional con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al Compuesto A, una sal del mismo o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) y uno o más de los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato sódico, sílice coloidal hidrófoba, y estearato de magnesio.

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A cristalina y/o un agente terapéutico adicional con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A cristalina y uno o más de los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, y estearato de magnesio.

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de monohidrato del Compuesto A cristalino y/o un agente terapéutico adicional con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes

espesantes y/o excipientes. Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A cristalina y uno o más de los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, y estearato de magnesio.

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A amorfo y/o un agente terapéutico adicional con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A amorfo y uno o más de los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, y estearato de magnesio.

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal monohidratada del Compuesto A amorfo y/o un agente terapéutico adicional con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la sal de citrato del Compuesto A amorfo y uno o más de los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, crospovidona, hipromelosa, bicarbonato de sodio, sílice coloidal hidrófoba, y estearato de magnesio.

En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces del Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) divulgadas en el presente documento que tienen una enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar. En algunas realizaciones, el mamifero es un ser humano. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos pueden variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se describen en el presente documento se pueden fabricar de manera convencional, tal como, únicamente a modo de ejemplo, mediante mezclado convencional, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, procesos de emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Formas farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud comprenden un Compuesto A, una sal del mismo, o una forma polimórfica del mismo (por ejemplo, una sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) de la presente solicitud o una forma polimórfica del mismo formulada junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la solicitud pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos individuales de la combinación de la presente solicitud en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo,silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y /o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar,

ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se pueden preparar supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente solicitud con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos pueden estar en forma de un apósito que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

También se pueden usar formulaciones transdérmicas matriciales. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferentemente soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles muy conocidos en la técnica Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente solicitud formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido inerte y atóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas

séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polipropileno polietilenpolioxi, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica; solución de Ringer; también pueden estar presentes en la composición soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta solicitud pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, por vía intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos o gotas), bucal, o como un aerosol oral o nasal.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido inerte y atóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, intercambiadores de iones, alúmina,

estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polipropileno polietilenpolioxi, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica; solución de Ringer; también pueden estar presentes en la composición soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el criterio del formulador.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de

algodón, maní, com, germen, oliva, aceite de ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, en este, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios o supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta solicitud con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son

sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos para controlar la liberación y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta solicitud incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios según se requiera. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas ópticas, pomadas, polvos y soluciones para los ojos como dentro del alcance de esta solicitud.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta solicitud, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa,

polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta solicitud, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular para su administración por cualquier medio convencional que incluye, pero sin limitarse a, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular), bucal, intranasal, rectal o transdérmica. Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente", tal como se utilizan en la presente, se emplean indistintamente y se refieren a un animal, preferentemente un mamífero, incluido un ser humano o no humano. Ninguno de los términos requiere la supervisión (continua o de otro modo) de un profesional médico. Como se usa en el presente documento, el sujeto es un adulto (edad de 18 o más) o un paciente pediátrico (edad que varía desde e incluye de 1 mes (30 días) a 18 años). En algunas realizaciones, el paciente pediátrico tiene 6 meses o más.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan en cualquier forma farmacéutica adecuada, que incluye, sin carácter limitante, formas farmacéuticas orales sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación

prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al, The Theory y Practice of Industrial Pharmacy (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en bandeja, granulación por fusión, granulación, recubrimiento o secado por pulverización en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante compatible, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En todavía otros aspectos, utilizando procedimientos de revestimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición (2000), se proporciona un revestimiento de película alrededor de las composiciones farmacéuticas. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan varias vías, que incluyen la oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las

formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta solicitud incluyen polvos, espráis, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas realizaciones, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que sean necesarios.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente solicitud pueden fabricarse de una manera conocida generalmente, por ejemplo, por medio de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación convencionales, procesos de emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para obtener preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Se pueden consultar técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados de la solicitud en *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

Pautas posológicas y de tratamiento

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la divulgación se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, especie,

edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la divulgación varían dependiendo del agente, la edad, el peso y el estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y el criterio del médico o facultativo que administra la terapia, entre otros factores que afectan a la dosificación seleccionada. Generalmente, la dosis debe ser suficiente para dar como resultado la ralentización, y preferiblemente la regresión, de los síntomas de la enfermedad o trastorno divulgado en el presente documento y también causar preferiblemente una regresión completa de la enfermedad o trastorno. Las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0.01 mg/kg al día a aproximadamente 5000 mg/kg al día. Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es la que proporciona una mejora objetivamente identificable tal como observa el médico u otro observador cualificado. La mejora en la supervivencia y el crecimiento indica regresión. Como se usa en el presente documento, la expresión "manera eficaz de dosificación" se refiere a una cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día hasta, e incluyendo aproximadamente 1,000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 1,000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 950 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 900 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 850 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 800 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 750 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 700 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 650 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 600 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 550 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 500 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 450 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 400 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 350 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 300 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 250 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 200 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 150 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 550 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 650 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 750 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 850 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es de aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 20 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 25 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 50 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 100 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 110 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 150 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 160 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 200 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 220 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 250 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 270 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 300 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 320 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 350 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 400 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 440 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 450 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 500 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 540 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 550 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 600 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 650 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 700 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 750 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 800 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 850 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 900 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 950 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 1000 mg/día como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día hasta y que incluye aproximadamente 1,000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 1,000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 950 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 900 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 850 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 800 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 750 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 700 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 650 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 600 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 550 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 450 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 400 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 350 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 300 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 250 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 200 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 150 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 550 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que

se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 650 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 750 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 850 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 20 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 25 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 50 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 100 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 110 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 150 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 200 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 220 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 250 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 300 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 320 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 350 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 400 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma

polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 440 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 450 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 500 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 540 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 550 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 600 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 650 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 700 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 750 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 800 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 850 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 900 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 950 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 1000 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg hasta, e incluyendo aproximadamente, 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente, 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 950 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 900 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 850 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 750 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 700 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 650 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 550 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 450 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 20 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 25 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 50 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 100 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 110 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 150 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 200 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 220 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 250 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 320 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 350 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 400 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 440 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 450 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 500 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 540 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 550 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 600 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 650 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 700 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 750 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 800 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 850 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 900 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 950 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg hasta, e incluyendo aproximadamente, 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1,000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 950 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 900 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 850 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 750 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 700 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 650 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 550 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 450 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 20 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 25 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 50 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 100 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 110 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 150 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 200 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 220 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 250 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 300 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 320 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 350 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 400 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 440 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 450 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 500 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 540 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 550 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 600 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 650 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 700 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 750 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 800 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 850 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 900 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 950 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 1000 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 20 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 25 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 50 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 75 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 80 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 95 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 100 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 110 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 135 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 150 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 160 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 185 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 200 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 220 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 250 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 320 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 350 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 400 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 440 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 450 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 500 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 540 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 550 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 600 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 650 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 700 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 750 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 800 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 850 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 900 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 950 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 1000 mg como equivalentes de base libre por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 270 mg/día a aproximadamente 160 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad de sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 160 mg/día a aproximadamente 95 mg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 25 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 50 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 75 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 95 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 100 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 110 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 135 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 150 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 160 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 185 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 200 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 220 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 250 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 270 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 300 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 320 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 350 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 400 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 440 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 450 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 500 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 540 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 550 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 600 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 650 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 700 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 750 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 800 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 850 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 900 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 950 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 1000 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 hasta, y que incluye aproximadamente 1,000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 1,000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 950 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 900 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 850 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 800 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 750 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 700 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 650 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 600 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 550 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 500 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 450 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 400 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 350 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 300 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 250 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 200 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 150 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 95 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 160 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 150 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 200 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 250 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 300 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 350 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 400 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 450 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 500 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 550 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 600 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 650 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 700 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 750 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 800 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 850 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 900 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 20 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 30 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 60 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 65 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 95 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 100 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 130 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 150 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 190 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 220 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 250 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 300 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 320 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 350 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 400 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 440 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 450 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 500 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 540 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 550 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 600 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 650 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 700 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 750 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 800 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 850 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 900 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 950 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 1000 mg/m^2.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 hasta y que incluye aproximadamente 1,000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 1,000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 950 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 900 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 850 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 800 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 750 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 700 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 650 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 600 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 550 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 500 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 450 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 400 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 350 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 300 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 250 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 200 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 150 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 100 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 95 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 25 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 160 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 100 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 150 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 200 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 250 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 300 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 350 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 400 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 450 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 500 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 550 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 600 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 650 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 700 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 750 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 800 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o

forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 850 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 900 mg/m^2 a aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 20 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 30 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 60 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 65 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 95 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 100 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 130 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 150 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 190 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 220 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 250 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 300 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 320 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 350 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 400 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 440 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 450 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 500 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 540 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 550 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 600 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 650 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 700 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 750 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 800 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 850 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 900 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 950 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) que se administra a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 1000 mg/m^2 como equivalentes de base libre.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 30 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 100 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 110 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 150 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 200 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 220 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 250 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 270 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 300 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 320 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 350 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 400 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 440 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 450 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 500 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 540 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 550 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 600 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 650 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 700 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 750 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 800 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 850 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 900 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 950 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesite es aproximadamente 1000 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la cantidad de sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A que se administra a un sujeto que lo necesita es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, la dosis se administra una vez al día.

En algunas realizaciones, la dosis se administra dos veces al día.

En algunas realizaciones, la dosis se administra tres veces al día.

En algunas realizaciones, la dosis se administra cuatro veces al día.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 270 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para pacientes que pesan < 40 kg, la dosis del Compuesto A es 160 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para pacientes que pesan < 40 kg, la dosis del Compuesto A es 100 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la

progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para pacientes que pesan < 40 kg la dosis del Compuesto A es 160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para pacientes que pesan < 40 kg la dosis del Compuesto A es 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 270 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 270 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 160 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 160 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 100 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 100 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para los pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 160 mg/m^2 (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 160 mg/m^2 (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de Compuesto A es 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de Compuesto A es 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en donde el Compuesto A se administra como la sal monohidratada de monocitrato.

En algunas realizaciones, se administra el Compuesto A a un paciente (6 meses o más) que lo necesite con la dosis proporcionada en la Tabla 5A.

En algunas realizaciones, se administra el Compuesto A a un paciente (6 meses o más) que lo necesite con la dosis proporcionada en la Tabla 5A, donde el Compuesto A se administra como la sal monocitrato monohidratada.

Tabla 5A. Dosis recomendada de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes mayores o Iguales a 6 meses

	Sin inhibidores fuertes de CYP3A4	Con fuertes inhibidores de CYP3A4
Pacientes que pesan 40 kg o más	270 mg oralmente dos veces al día	160 mg oralmente dos veces al día
Pacientes que pesan menos de 40 kg	160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día	95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día

En algunas realizaciones, si se coadministra un fuerte inhibidor de CYP3A4, la dosis del Compuesto A para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, si se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes < 40 kg se reduce de 160 mg/m^2 a 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, si se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día (basándose en equivalentes de base libre), con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente es de 6 meses o más.

En algunas realizaciones, si se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes < 40 kg se reduce de 160 mg/m^2 a 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en equivalentes de base libre), con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente tiene 6 meses o más.

En algunas realizaciones, se administra la sal monohidratada del Compuesto A a un paciente que lo necesite con una reducción de la dosis como la proporcionada en la Tabla 5B.

Tabla 5B. Dosis inicial de la sal monohidratada del Compuesto A y modificaciones de la dosis

Nivel de dosis	Pacientes que pesan ≥ 40 kg	Pacientes que pesan < 40 kg
Dosis inicial	270 mg oralmente dos veces al día	160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Primera reducción de dosis	160 mg oralmente dos veces al día	95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	110 mg oralmente dos veces al día	65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día

En algunas realizaciones, se administra la sal monohidratada del Compuesto A a un paciente de 6 meses o más que no recibe inhibidores fuertes de CYP3A4 con reducción de la dosis como se proporciona en la Tabla 5C para adaptarse a las reacciones adversas.

Tabla 5C. Administración inicial de la sal monohidratada del Compuesto A y modificaciones de la dosificación para pacientes de 6 meses y mayores que no toman inhibidores fuertes de CYP3A4

Nivel de dosis	Pacientes que pesan 40 kg o más	Pacientes que pesan menos de 40 kg
Dosis inicial	270 mg oralmente dos veces al día	160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Dosis reducida	160 mg oralmente dos veces al día	95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día

En algunas realizaciones, si no se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis del Compuesto A para los pacientes de 40 kg o más se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, si no se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes con menos de 40 kg se reduce desde 160 mg/m^2 hasta 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre) para acomodar las reacciones adversas.

En algunas realizaciones, si no se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes de 40 kg o más se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre) para acomodar reacciones adversas, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente tiene 6 meses o más.

En algunas realizaciones, si no se coadministra un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes de menos de 40 kg se reduce de 160 mg/m^2 a 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en equivalentes de base libre) para dar cabida a reacciones adversas, con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente tiene 6 meses o más.

En algunas realizaciones, se administra la sal monohidratada del Compuesto A a un paciente de 6 meses o más con inhibidores fuertes de CYP3A4 con reducción de la dosis como se proporciona en la Tabla 5D para adaptarse a las reacciones adversas.

Tabla 5D. Administración inicial de la sal monohidratada del Compuesto A y modificaciones de la dosificación para pacientes de 6 meses o mayores en inhibidores fuertes de CYP3A4

Nivel de dosis	**Pacientes que pesan 40 kg o más**	**Pacientes que pesan menos de 40 kg**
Dosis inicial	160 mg oralmente dos veces al día	95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Dosis reducida	110 mg oralmente dos veces al día	65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes de 40 kg o superior se reduce de 160 mg a 110 mg por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre) para acomodar las reacciones adversas.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes con menos de 40 kg se reduce desde 95 mg/m^2 hasta 65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre) para acomodar las reacciones adversas.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes de 40 kg o más se reduce de 160 mg a 110 mg por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre) para acomodar reacciones adversas, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente tiene 6 meses o más.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para pacientes de menos de 40 kg se reduce de 95 mg/m^2 a 65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en equivalentes de base libre) para dar cabida a reacciones adversas, con o sin alimento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, donde el paciente tiene 6 meses o más.

En algunas realizaciones, si debe coadministrarse un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada del Compuesto A es 270 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En algunas realizaciones, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de Compuesto A es 160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, para los pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A es 270 mg oralmente dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre), con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En algunas

realizaciones, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A es 160 mg/m^2 por vía oral dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre), con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En algunas realizaciones, la dosis para pacientes < 40 kg se reduce desde 160 mg/m^2 (basándose en los equivalentes de base libre) a 95 mg/m^2 (basándose en los equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, la sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A se administra a un paciente que lo necesita (p. ej., un lactante de 1 a < 2 meses y de 2 a 6 meses) con ajuste de dosis según lo previsto en la Tabla 6A:

Tabla 6A. Ajuste de la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A a un paciente que lo necesita (por ejemplo, un bebé de 1 a < 2 meses y 2-6 meses)

Rango de edad	**Ajuste de la dosis sin CYP3A4i fuerte (mg/m^2)**	**Ajuste de la dosis con CYP3A4i fuerte (mg/m^2)**
1 - < 2 meses	70	40
2 - < 6 meses	100	60

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de rango de edad 1 - < 2 meses, es 70 mg/m^2 una vez al día (si se administra sin CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de rango de edad 1 - < 2 meses, es 40 mg/m^2 una vez al día (si se administra con CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de rango de edad 2 - < 6 meses, es 100 mg/m^2 una vez al día (si se administra sin CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de rango de edad 2 - < 6 meses, es 60 mg/m^2 una vez al día (si se administra con CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de intervalo de edad 1 - < 2 meses, es 70 mg/m^2 dos veces al día (si se administra sin CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de intervalo de edad 1 - < 2 meses, es 40 mg/m^2 dos veces al día (si se administra con CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de intervalo de edad 2 - < 6 meses, es 100 mg/m^2 dos veces al día (si se administra sin CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la dosis para pacientes de intervalo de edad 2 - < 6 meses, es 60 mg/m^2 dos veces al día (si se administra con CYP3A4i fuerte).

En algunas realizaciones, la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A se administra a un paciente con un área de superficie corporal (BSA) 1.4 m^2 o inferior y un peso corporal inferior a 40 kg como el que se proporciona en la Tabla 6B.

Tabla 6B. Dosis recomendada de Compuesto A Sal monohidratada del Compuesto A para pacientes con BSA 1.4 m^2 o menos y un peso corporal inferior a 40 kg

BSA (m^2)	**SAL monohidratada del Compuesto A. 160 mg/m^2**	**SAL monohidratada del Compuesto A. 95 mg/m^2**	**SAL monohidratada del Compuesto A. 65 mg/m^2**
1.4	220 mg	135 mg	100 mg
1.3	220 mg	135 mg	75 mg
1.2	185 mg	110 mg	75 mg
1.1	185 mg	110 mg	75 mg
1.0	160 mg	100 mg	50 mg
0.9	135 mg	75 mg	50 mg
0.8	135 mg	75 mg	50 mg
0.7	110 mg	50 mg	50 mg
0.6	100 mg	50 mg	25 mg
0.5	75 mg	50 mg	25 mg
0.4	50 mg	25 mg	25 mg

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 o inferior y un peso corporal inferior a 40 kg es 160 mg/m^2 dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 220 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.3 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 220 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.2 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 185 mg dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.1 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 185 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.0 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 160 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.9 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 135 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.8 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 135 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.7 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 110 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.6 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 100 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.5 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 o inferior y un peso corporal inferior a 40 kg es 95 mg/m^2 dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 135 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.3 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 135 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.2 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 110 mg dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.1 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 110 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.0 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 100 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.9 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.8 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.7 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.6 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.5 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 25 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 o inferior y un peso corporal inferior a 40 kg es 65 mg/m^2 dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 100 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.3 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.2 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basándose en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.1 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 75 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 1.0 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.9 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.8 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.7 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 50 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.6 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 25 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.5 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 25 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, la dosis de la sal monohidratada del Compuesto A para un paciente con BSA 0.4 m^2 y un peso corporal inferior a 40 kg es 25 mg dos veces al día (basada en los equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a una dosis de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y en donde, tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta 12 horas ($AUC_{(0–12\,h)}$) del compuesto A es de aproximadamente 5000 ng·h/mL a aproximadamente 25000 ng·h/mL, de aproximadamente 7500 ng·h/mL a aproximadamente 24000 ng·h/mL, de aproximadamente 8000 ng·h/mL a aproximadamente 23000 ng·h/mL, de aproximadamente 9000 ng·h/mL a aproximadamente 22000 ng·h/mL, de aproximadamente 10000 ng·h/mL a aproximadamente 21000 ng·h/mL, de aproximadamente 11000 ng·h/mL a aproximadamente 20000 ng·h/mL o de aproximadamente 12000 ng·h/mL a aproximadamente 19000 ng·h/mL

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a una dosis de de aproximadamente 25 mg y

aproximadamente 276 mg dos veces al día, y donde tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta las 12 horas ($AUC_{(0-12h)}$) del compuesto A es de aproximadamente 5000 ng•h/mL, aproximadamente 6000 ng•h/mL, aproximadamente 7000 ng•h/mL, aproximadamente 8000 ng•h/mL, aproximadamente 9000 ng•h/mL, aproximadamente 10000 ng•h/ml, aproximadamente 10150 ng•h/ml, aproximadamente 11000 ng•h/ml, aproximadamente 12000 ng•h/ml, aproximadamente 13000 ng•h/ml, aproximadamente 14000 ng•h/ml, aproximadamente 15000 ng•h/ml, aproximadamente 16000 ng•h/ml, aproximadamente 17000 ng•h/ml, aproximadamente 18000 ng•h/ml, aproximadamente 19000 ng•h/ml, aproximadamente 20000 ng•h/ml, aproximadamente 21000 ng•h/ml, aproximadamente 22000 ng•h/ml, aproximadamente 23000 ng•h/ml, aproximadamente 24000 ng•h/ml, o aproximadamente 25000 ng•h/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida con una dosificación de aproximadamente 276 mg dos veces al día y donde, tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta 12 horas ($AUC_{(0-12h)}$) del compuesto A es de aproximadamente 10150 ng•h/mL.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimidoo formulación líquida del mismo a una dosificación de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, en donde, tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta 12 horas ($AUC_{(0–12}$ h)) del Compuesto A es de aproximadamente 5000 ng·h/mL a aproximadamente 25000 ng·h/mL, de

aproximadamente 7500 ng·h/mL a aproximadamente 24000 ng·h/mL, de aproximadamente 8000 ng·h/mL a aproximadamente 23000 ng·h/mL, de aproximadamente 9000 ng·h/mL a aproximadamente 22000 ng·h/mL, de aproximadamente 10000 ng·h/mL a aproximadamente 21000 ng·h/mL, de aproximadamente 11000 ng·h/mL a aproximadamente 20000 ng·h/mL o de aproximadamente 12000 ng·h/mL a aproximadamente 19000 ng·h/mL.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida del mismo a una dosificación de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y donde tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta las 12 horas ($AUC_{(0-12h)}$) del compuesto A es de aproximadamente 5000 ng•h/mL, aproximadamente 6000 ng•h/mL, aproximadamente 7000 ng•h/mL, aproximadamente 8000 ng•h/mL, aproximadamente 9000 ng•h/mL, aproximadamente 10000 ng•h/ml, aproximadamente 11000 ng•h/ml, aproximadamente 12000 ng•h/ml, aproximadamente 13000 ng•h/ml, aproximadamente 14000 ng•h/ml, aproximadamente 15000 ng•h/ml, aproximadamente 16000 ng•h/ml, aproximadamente 17000 ng•h/ml, aproximadamente 18000 ng•h/ml, aproximadamente 19000 ng•h/ml, aproximadamente 20000 ng•h/ml, aproximadamente 21000 ng•h/ml, aproximadamente 22000 ng•h/ml, aproximadamente 22610 ng•h/ml, aproximadamente 23000 ng•h/ml, aproximadamente 24000 ng•h/ml, o aproximadamente 25000 ng•h/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida del mismo en una dosificación de

aproximadamente 163 mg dos veces al día, y donde tras la administración, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta las 12 horas ($AUC_{(0-12h)}$) del compuesto A es de aproximadamente 22610 ng•h/mL.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a una dosis de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y en donde tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 5000 3500 ng/ml, de aproximadamente 750 ng/ml a aproximadamente 4750 ng/ml, de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 4500 ng/ml, de aproximadamente 1250 ng/ml a aproximadamente 4250 ng/ml, de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 1750 ng/ml a aproximadamente 3750 ng/ml, o de aproximadamente 2000 ng/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite, comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a una dosis de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y en donde tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 500 ng/ml, aproximadamente 750 ng/ml, aproximadamente 1000 ng/ml, aproximadamente 1250 ng/ml, aproximadamente 1500 ng/ml, aproximadamente 1750 ng/ml, aproximadamente 2000 ng/ml, aproximadamente 2052 ng/ml, aproximadamente 2250 ng/ml, aproximadamente 2500 ng/ml, aproximadamente 2750 ng/ml, aproximadamente 3000 ng/ml, aproximadamente 3250 ng/ml, aproximadamente 3500 ng/ml, aproximadamente 3750 ng/ml, aproximadamente 4000 ng/ml, aproximadamente 4250 ng/ml, aproximadamente 4500 ng/ml, aproximadamente 4750 ng/ml, o aproximadamente 5000 ng/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesite comprende administrar al sujeto una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida a una dosificación de aproximadamente 276 mg dos veces al día y donde, tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 2052 ng/mL.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida del mismo a una dosificación de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y en donde tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 5000 3500 ng/ml, de aproximadamente 750 ng/ml a aproximadamente 4750 ng/ml, de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 4500 ng/ml, de aproximadamente 1250 ng/ml a aproximadamente 4250 ng/ml, de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 1750 ng/ml a aproximadamente 3750 ng/ml, o de aproximadamente 2000 ng/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida del mismo a una dosificación de de aproximadamente 25 mg y aproximadamente 276 mg dos veces al día, y en donde tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 500 ng/ml, aproximadamente 750 ng/ml, aproximadamente 1000 ng/ml, aproximadamente 1250 ng/ml, aproximadamente 1500 ng/ml, aproximadamente 1750 ng/ml, aproximadamente 2000 ng/ml, aproximadamente 2250 ng/ml, aproximadamente 2500 ng/ml, aproximadamente 2750 ng/ml,

aproximadamente 3000 ng/ml, aproximadamente 3220 ng/ml, aproximadamente 3250 ng/ml, aproximadamente 3500 ng/ml, aproximadamente 3750 ng/ml, aproximadamente 4000 ng/ml, aproximadamente 4250 ng/ml, aproximadamente 4500 ng/ml, aproximadamente 4750 ng/ml, o aproximadamente 5000 ng/ml.

En algunas realizaciones, el método para tratar, prevenir o reducir la gravedad de un cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una combinación que comprende un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, un inhibidor de CYP3A4 fuerte) y la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida del mismo en una dosificación de aproximadamente 163 mg dos veces al día y donde tras la administración, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto A es de aproximadamente 3220 ng/mL.

Combiterapia

La divulgación se refiere además a una combiterapia para tratar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la combiterapia comprende administrar al menos un compuesto de la presente divulgación junto con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos diferentes para tratar el cáncer u otros trastornos mediados por menina/MLL. En algunas realizaciones, la combiterapia comprende administrar al menos un compuesto de la presente divulgación combinado con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos diferentes, tales como para el tratamiento del cáncer. Los agentes farmacéuticamente activos se pueden combinar con un compuesto de la divulgación en una única forma farmacéutica, o los agentes terapéuticos se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas farmacéuticas separadas.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una terapia de combinación que comprende un inhibidor de menina de la presente divulgación (por ejemplo, sal de citrato del Compuesto A o forma polimórfica de la misma) y un inhibidor de CYP3A4. En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (A) un inhibidor de menina de la

presente divulgación (por ejemplo, la sal de citrato del Compuesto A o forma polimórfica de la misma), y (b) un inhibidor de CYP3A4. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que comprende (a) administrar un inhibidor de menina de la presente divulgación (por ejemplo, la sal de citrato del Compuesto A o forma polimórfica de la misma), y (b) administrar un inhibidor de CYP3A4.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una terapia combinada que comprende la sal de citrato del Compuesto A o forma polimórfica de la misma y un inhibidor de CYP3A4. En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: (A) sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato del monocitrato del Compuesto A), y (b) un inhibidor de CYP3A4. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que comprende (a) administrar la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monocitrato monohidratado del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y (b) administrar un inhibidor de CYP3A4.

Algunas realizaciones de esta invención se refieren a terapias de combinación diseñadas para tratar o manejar cáncer en un sujeto, en donde las terapias de combinación comprenden administrar un inhibidor de menina de la presente divulgación (por ejemplo, sal de citrato del Compuesto A o forma polimórfica de la misma) en combinación con un inhibidor de CYP3A4. En particular, algunas realizaciones de esta invención se refieren a métodos para tratar o manejar el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar un inhibidor de la menina junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor del CYP3A4 administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Algunas realizaciones de esta invención se refieren a terapias combinadas diseñadas para tratar o gestionar el cáncer en un sujeto, donde las terapias combinadas comprenden administrar la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por

ejemplo, la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A) combinado con un inhibidor de CYP3A4.

En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A es: un antiarrítmico; un antihistamínico; un antifúngico azólico; una benzodiazepina; un bloqueante de los canales de calcio; un antivírico contra el VIH; un inhibidor de la HMG CoA reductasa; un antibiótico macrólido; un procinético; un inhibidor de proteasas; o cualesquiera combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A es: posaconazol, alprazolam; amiodarona; amlodipino; aprepitant; aripiprazol; astemizol; atorvastatina; boceprevir; buspirona; cloranfenicol; clorfeniramina; cimetidina; ciprofloxacino; cisaprida; claritromicina; cobicistat (GS-9350); análogos o derivados de cobicistat (GS-9350); ciclosporina; delaviridina; diazepam→3-OH; ditiocarbamato de dietilo; diltiazem; eritromicina; felodipino; fluconazol; fluvoxamina; gestodeno; gleevec; zumo de pomelo; haloperidol; imatinib; indinavir; itraconazol; ketoconazol; lovastatina; metadona; mibefradil; midazolam; mifepristona; nefazodona; nelfinavir; nifedipino; nisoldipino; nitrendipino; norfloxacino; norfluoxetina; pimozida; quinina; quinidina→3-OH; ritonavir; saquinavir; sildenafilo; simvastatina; fruta estrella; tacrólimus (FK506); tamoxifeno; telaprevir; telitromicina; trazodona; triazolam; verapamilo; telaprevir; vincristina; voriconazol; o cualesquiera combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es posaconazol, cobicistat (GS-9350) o análogos o derivados de cobicistat (GS-9350). En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es ketoconazol. En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es ritonavir. En algunas realizaciones, el inhibidor de la menina y el inhibidor del CYP3A4 están en formas farmacéuticas separadas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica combinada. En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es posaconazol.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CYP3A4 es un inhibidor de CYP3A4 fuerte, un inhibidor de CYP3A4 moderado o un inhibidor de CYP3A4 débil.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CYP3A4 es posaconazol, itraconazol, voriconazle, cobicistat, fluconazol e isavuconazol, cimetidina, rifampina o efavirenz.

En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es ketoconazol. En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es ritonavir. En algunas realizaciones, el inhibidor de la menina y el inhibidor del CYP3A4 están en formas farmacéuticas separadas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica combinada. En algunas realizaciones, el inhibidor del CYP3A4 es posaconazol.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad del inhibidor del CYP3A4 que es eficaz para aumentar la biodisponibilidad oral del inhibidor de la menina. Los compuestos de acuerdo con la divulgación también pueden usarse junto con inmunoterapias que incluyen, aunque no de forma limitativa, terapias basadas en células, terapias con anticuerpos y terapias con citocinas, para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno divulgado en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la divulgación se usan junto con una o más inmunoterapias pasivas, que incluyen, aunque no de forma limitativa, fármacos de anticuerpos monoclonales no marcados y fármacos de anticuerpos monoclonales conjugados. Algunos ejemplos de fármacos de tipo anticuerpo monoclonal no marcado que se pueden utilizar incluyen, aunque no de forma limitativa, rituximab (Rituxan®), un anticuerpo contra el antígeno CD20; trastuzumab (Herceptin®), un anticuerpo contra la proteína HER2; alemtuzumab (Lemtrada®, Campath®), un anticuerpo contra el antígeno CD52; cetuximab (Erbitux®), un anticuerpo contra la proteína EGFR; y bevacizumab (Avastin®) que es un inhibidor antiangiogénico de la proteína VEGF.

Algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales conjugados que pueden usarse incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpo radiomarcado ibritumomab tiuxetán (Zevalin®); anticuerpo radiomarcado tositumomab (Bexxar®); e inmunotoxina gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) que contiene caliqueamicina;

BL22, un conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-inmunotoxina; anticuerpos radiomarcados tales como OncoScint® y ProstaScint®; brentuximab vedotina (Adcetris®); ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®, también denominado TDM-1).

Algunos ejemplos adicionales de anticuerpos terapéuticos que pueden usarse incluyen, aunque no de forma limitativa, REOPRO® (abciximab), un anticuerpo contra el receptor de glicoproteína IIb/IIIa de las plaquetas; ZENAPAX® (daclizumab) un anticuerpo monoclonal inmunosupresor anti-CD25 humanizado; PANOREX™, un anticuerpo murino anti-17-IA del antígeno de superficie celular de la IgG2a; BEC2, un anticuerpo de IgG anti-idiotipo murino (epítopo de GD3); IMC-C225, un anticuerpo de IgG quimérico anti-EGFR; VITAXIN™ un anticuerpo humanizado anti-integrina αVβ3; Campath 1H/LDP-03, un anticuerpo de IgG1 humanizado anti-CD52; Smart M195, un anticuerpo de IgG humanizado anti-CD33; LYMPHOCIDE™, un anticuerpo de IgG humanizado anti-CD22; LYMPHOCIDE™ Y-90; Lymphoscan; Nuvion ® (contra CD3; CM3, un anticuerpo humanizado anti-ICAM3; IDEC-114, un anticuerpo humanizado anti-CD80; IDEC-131 un anticuerpo humanizado anti-CD40L; IDEC-151 un anticuerpo primatizado anti-CD4; IDEC-152 un anticuerpo primatizado anti-CD23; SMART anti-CD3, un anticuerpo de IgG humanizado anti-CD3; 5G1.1, un anticuerpo humanizado anti-factor 5 del complemento (C5); D2E7, un anticuerpo humanizado anti-TNF-α; CDP870, un anticuerpo humanizado anti-fragmento Fab del TNF-α; IDEC-151, un anticuerpo de IgG1 primatizado anti-CD4; MDX-CD4, un anticuerpo humano anti-CD4 IgG; CD20-estreptdavidina (+biotina-itrio 90); CDP571, un anticuerpo humanizado de IgG4 anti-TNF-α; LDP-02, un anticuerpo humanizado anti-α4β7; OrthoClone OKT4A, un anticuerpo humanizado de IgG anti-CD4; ANTOVA™, un anticuerpo humanizado de IgG anti-CD40L; ANTEGREN™, un anticuerpo humanizado de IgG anti-VLA-4; y CAT-152, un anticuerpo humano anti-TGF-β_2.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la divulgación se utilizan junto con una o más inmunoterapias dirigidas que contienen toxinas, pero

no un anticuerpo, que incluyen, aunque no de forma limitativa, denileucina diftitox (Ontak®), IL-2 unida a la toxina diftérica.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación también pueden usarse junto con inmunoterapias adyuvantes para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno divulgado en el presente documento. Dichas inmunoterapias adyuvantes incluyen, aunque no de forma limitativa, citocinas, tales como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1-alfa, interleucinas (que incluyen IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 e IL-27), factores de necrosis tumoral (que incluyen TNF-alfa) e interferones (que incluyen IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma); hidróxido de aluminio (alumbre); bacilo de Calmette-Guérin (BCG); hemocianina de lapa californiana (KLH); adyuvante incompleto de Freund (IFA); QS-21; DETOX; levamisol; y dinitrofenilo (DNP), y combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, combinaciones de interleucinas, por ejemplo, IL-2, con otras citocinas, tales como IFN-alfa.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la divulgación se usan junto con terapia de vacuna, que incluyen, aunque no de forma limitativa, vacunas de células tumorales autólogas y alogénicas, vacunas de antígenos (que incluyen vacunas de antígenos polivalentes), vacunas de células dendríticas y vacunas víricas.

En otra realización, la presente divulgación comprende administrar a un sujeto con cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación y una o más terapias antineoplásicas adicionales seleccionadas entre: cirugía, agentes/fármacos antineoplásicos, terapia biológica, radioterapia, terapia antiangiogénica, inmunoterapia, transferencia adoptiva de células efectoras, terapia génica o terapia hormonal. A continuación se describen algunos ejemplos de agentes/fármacos antineoplásicos.

En algunas realizaciones, el fármaco/agentes anticancerosos es, por ejemplo, adriamicina, aactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina;

altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; 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 carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriicina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatina; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; escasomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptozocina; tamsulosina; talisomicina; tecogalán

sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de tritrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina; palbociclib; Yervoy® (ipilimumab); Mekinist™ (trametinib); peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b recombinante; Sylatron™ (peginterferón alfa-2b); Tafinlar® (dabrafenib); Zelboraf® (vemurafenib); o nivolumab.

Los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se pueden administrar junto con métodos existentes de tratamiento de cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, irradiación o cirugía. Por lo tanto, se proporciona además un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, o de una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesite dicho tratamiento, en donde se administra una cantidad eficaz de al menos un agente quimioterápico antineoplásico adicional al sujeto. Algunos ejemplos de agentes quimioterápicos para el cáncer adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, ado-trastuzumab emtansina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, emtansina, epirubicina, eribulina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, everólimus, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fruquintinib, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina,

gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metosalato, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pertuzuma, pipobroman, plicamicina, procarbazina, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sulfatinib, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, volitinib, vorinostat y zoledronato.

En realizaciones particulares, los compuestos de acuerdo con la divulgación se usan junto con uno o más agentes antineoplásicos seleccionados entre metotrexato, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel, ado-trastuzumab emtansina, eribulina, doxorubicina, fluorouracilo, everólimus**,** anastrozol, pamidronato disódico, exemestano, capecitabina, ciclofosfamida, docetaxel, epirubicina, toremifeno, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, acetato de goserelina, trastuzumab, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, acetato de megestrol, citrato de tamoxifeno, pamidronato disódico, palbociclib y pertuzumab para el tratamiento del cáncer de mama.

Otros agentes/fármacos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1.25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética 1 anti-dorsalizante; antiandrógeno; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina;

moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacmatina III; balanol; batimastat; antagonistas del BCR/ABL; benzotioclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de canarypox; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa; castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; 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; inhibidores de cinasas dependientes de ciclina; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; efur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilenbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos

inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulinoide 1; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; metereftalina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario mal emparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; lípido monofosforílico A+fracción de pared celular de *Mycobacterium*; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia a base de supresor de múltiples tumores 1; agente de mostaza antineoplásico; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasas; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino;

compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidores de proteína cinasa C; microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno con hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; puroxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión al antígeno monocatenario; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido escásico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptidos intestinales vasoactivos superactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; ftalblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurin de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; tritrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina cinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina;

verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; zanoterona; zilascorb; estimalamer de zinostatina; 5-fluorouracilo; y leucovorina.

En algunas realizaciones, el agente/fármaco antineoplásico es un agente que estabiliza los microtúbulos. Como se utiliza en el presente documento, un "estabilizador de microtubulina" significa un agente/fármaco antineoplásico que actúa deteniendo las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos. Algunos ejemplos de estabilizadores de microtubulina incluyen ACLITAXEL® y análogos de Taxol®. Otros ejemplos de estabilizantes de microtubulina incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296); Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA); Epotilona D (denominada también KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B); Epotilona E; Epotilona F; N-óxido de Epotilona B; N-óxido de Epotilona A; 16-aza-epotilona B; 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705); 21-hidroxiepotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona); FR-182877 (Fujisawa, también conocida como WS-9885B), BSF-223651 (BASF, también conocida como ILX-651 y LU-223651); AC-7739 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8063A y CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A); Fijianolida B; Laulimalida; Caribaeósido; Caribaeolina; Tacalonolida; Eleuterobina; Sarcodictiína; Laulimalida; Dictiostatina-1; ésteres de Jatrofano; y análogos y derivados de los mismos.

En otra realización, el agente/fármaco antineoplásico es un agente que inhibe los microtúbulos. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de microtubulina" significa un agente antineoplásico que actúa inhibiendo la polimerización de la tubulina o el ensamblaje de los microtúbulos. Algunos ejemplos de inhibidores de microtubulina incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (también conocido como R-55104); dolastatin 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128); isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980); vincristina; NSC-639829; ABT-751

(Abbott, también conocido como E-7010); altorirtinas (tales como altorirtina A y altorirtina C); espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9); clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356); auristatina PE (también conocida como NSC-654663); soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577); LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); sulfato de vincristina; DZ-3358 (Daiichi); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); criptoficina 52 (también conocida como LY-355703); vitilevuamida; tubulisini A; canadensol; centaureidin (también conocido como NSC-106969); T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569); narcosina (también conocida como NSC-5366); nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott); hemiasterlina; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191); TMPN (Arizona State University); acetilacetonato de vanadoceno; T-138026 (Tularik); Monsatrol; inanocina (también conocida como NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik, también conocido como T-900607); RPR-115781 (Aventis); eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desaetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina); halicondrina B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); diazonamida A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); Diozostatina; (-)-fenilahistina

(también conocida como NSCL-96F037); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); mioseverina B; D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (también conocido como sal de trifluoroacetato SPA-110,) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); fosfato sódico de resverastatina; BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes); SSR-250411 (Sanofi); combretastatina A4; eribulina (Halaven®); y análogos y derivados de los mismos.

En realizaciones adicionales, los compuestos de acuerdo con la divulgación se utilizan junto con uno o más agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas.

Algunos ejemplos de agentes alquilantes útiles en los métodos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametimelamina, tiotepa), alquilsulfonatos (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitna, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (descarbazina, etc.).

Algunos ejemplos de antimetabolitos útiles en los métodos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, análogos del ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxouridina, citarabina) y análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Algunos ejemplos de productos naturales útiles en los métodos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido, tenipósido), antibióticos (p. ej., actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina) o enzimas (p. ej., L-asparaginasa).

Algunos ejemplos de hormonas y antagonistas útiles para el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietiliestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona,

flutamida), antiandrógenos (p. ej. flutamida), y el análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (p. ej., leuprolida).

Otros agentes que se pueden utilizar junto con los compuestos de la divulgación para el tratamiento del cáncer incluyen complejos de coordinación con platino (p. ej., cisplatino, carboplatino), antracenodiona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxiurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazina) y supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida). Otros agentes/fármacos antineoplásicos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la divulgación incluyen, aunque no de forma limitativa, moduladores del receptor X hepático (LXR), incluidos agonistas del LXR y agonistas selectivos del LXR beta; inhibidores del receptor de hidrocarburos arílicos (AhR); inhibidores de la enzima poli ADP-ribosa-polimerasa (PARP), incluidos olaparib, iniparib, rucaparib, veliparib; inhibidores del receptor de tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incluyen cediranib; inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), que incluyen nivolumab (Bristol-Myers Squibb Co.) y pembrolizumab (Merck & Co., Inc.; MK-3475); inhibidores de MEK, que incluyen cobimetinib; inhibidores de la enzima B-Raf, que incluyen vemurafenib; inhibidores del antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que incluyen tremelimumab; inhibidores del ligando de muerte programada 1 (PD-L1), que incluyen MEDI4736 (AstraZeneca); inhibidores de la vía Wnt; inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que incluyen AZD9291 (AstraZeneca), erlotinib, gefitinib, panitumumab y cetuximab; inhibidores del receptor de adenosina A2A; inhibidores del receptor de adenosina A2B; inhibidores del receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), que incluyen PLX3397 (Plexxikon) e inhibidores de CD73.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse junto con una o más estrategias terapéuticas que incluyen inhibidores de puntos de control inmunitario, que incluyen inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse junto con uno o más agentes antineoplásicos seleccionados entre inhibidores de MCL-1, p. ej.,

homoharringtonina (HHT) y omacetaxina; inhibidores de BCL-2, p. ej., venetoclax (ABT-199), navitoclax (ABT-263), ABT-737, gosipol (AT-101), apogosipolona (ApoG2) y obatoclax; inhibidores selectivos de la exportación nuclear (SINE), p. ej., selinexor (KPT-330).

En realizaciones particulares, los compuestos de la divulgación se usan en combinación con uno o más agentes anticancerosos seleccionados de metotrexato (Abitrexato®; Folex®; Folex PFS®;Mexate®; Mexate-AQ®); nelarabina (Arranón®); blinatumomab (Blincyto)®; clorhidrato de rubidomicina o clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidina®); ciclofosfamida (Clafeno®; Cytoxan®; Neosar®); clofarabina (Clofarex®; Clolar®); citarabina (Cytosar-U®; Tarabina PFS®); dasatinib (Sprycel®); clorhidrato de doxorrubicina; asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (Erwinaze); mesilato de imatinib (Gleevec®); clorhidrato de ponatinib (Iclusig®); mercaptopurina (Purinethol; Purixan); pegaspargasa (Oncaspar®); prednisona; sulfato de vincristina (Oncovin®, Vincasar PFS®, Vincrex®®); sulfato de vincristina (Marqibo); hyper-CVAD (ciclofosfamida fraccionada, vincristina, adriamicina y dexametasona); trióxido de arsénico (Trisenox®); clorhidrato de idarrubicina (Idamicina®); clorhidrato de mitoxantrona; tioguanina (Tabloid®); ADE (citarabina, daunorrubicina y etopósido); alemtuzumab (Lemtrada®, Campath®); clorambucilo (amboclorin®, amboclorin®, Leukeran®, Linfolizin®); ofatumumab (Arzerra®); clorhidrato de bendamustina (Treanda®); fosfato de fludarabina (Fludara®); obinutuzumab (Gazyva®); ibrutinib (Imbruvica)®; idelalisib (Zydelig®); clorhidrato de mecloretamina (Mustargen®); rituximab (Rituxan®); clorambucilo-prednisona; CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona); bosutinib (Bosulif®); busulfán (Busulfex®; Myleran)®; mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®); nilotinib (Tasigna®); Intrón® A (interferón Alfa-2b recombinante); inhibidores de DOT1L, incluyendo EPZ-5676 (Epizyme, Inc.); e inhibidores de proteínas con motivo bromodominio y extra terminal (BET) (inhibidores de BET), incluyendo MS417, JQ1, I-BET 762 y I-BET 151 para el tratamiento de la leucemia.

Los compuestos de la divulgación se pueden utilizar combinados con uno o más agentes o terapias diferentes para el tratamiento de la resistencia a la insulina,

prediabetes, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2 o diabetes de tipo 1) y riesgo de diabetes, incluidos, sin carácter limitante, insulinas y análogos de insulina tales como Humulin® (EII Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis)®, Novolin (Novo Nordisk), y Exubera® (Pfizer); Avandamet® (metformina HCI y maleato de rosiglitazona, GSK); Avandarilo® (glimepirida y maleato de rosiglitazona, GSK); Metaglip® (glipizida y metformina HCI, Bristol Myers Squibb); Glucovance® (gliburida y metformina HCI, Bristol Myers Squibb); agonistas de PPAR gamma, tales como Avandia® (maleato de rosiglitizona, GSK) y Actos® (clorhidrato de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaryl® (glimepiride, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronasa®/Glinasa® (glyburida, Pfizer) y Glucotrol®/Glucotrol XL® (glipizida, Pfizer); meglitinidas tales como Prandin®/NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis) y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas tales como Glucofase®/Glucofase XR® (metformina HCI, Bristol Myers Squibb) y Glumetza® (metformina HCI, Depomed); análogos de tiazolidinedionas; análogos de GLP-1; inhibidores de DPP-IV tales como …via® (sitagliptina, Merck) y Galvus® (vildagliptina, Novartis); inhibidores de PTB-1 B; inhibidores de proteína cinasa (incluidos los inhibidores de proteína cinasa activada por AMP); antagonistas de glucagón, inhibidores®® beta de glucógeno sintasa cinasa-3; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de cotransportadores de glucosa de sodio; e inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como Glycet (miglitol, Pfizer); bloqueadores de canales de calcio; diuréticos; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); inhibidores de la ACE dual y de la endopeptidasa neutra (NEP); bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB); inhibidores de la aldosterona sintasa; antagonistas del receptor de aldosterona; antagonistas del receptor de endotelina; orlistat; fentermina; sibutramina; Acomplia® (rimonabant); tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona); inhibidores de SGLT 2 (por ejemplo, dapagliflozina, ETABONATO de remogliflozina, sergliflozina, canagliflozina, y 1 -cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(('S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]benceno); agonistas de PPAR-gamma (*por ejemplo*, GL 262570) y antagonistas; moduladores de PPAR-gamma/alfa (*por ejemplo*, KRP

297); inhibidores de alfa-glucosidasa (*por ejemplo*, acarbosa, voglibosa); inhibidores de DPPIV (*por ejemplo,* Pharmaceuticvia® (sitagliptina), Galvus®/Zomelis® (vildagliptina), Onglyza® (saxagliptina), Nesina®/Vipidia® (alogliptina) y Tradjenta®/Trajenta® (linagliptina)); antagonistas alfa2; agonistas y análogos del receptor de la proteína-1 similar al glucagón (GLP-1) (*por ejemplo*, exendina-4); amilina; inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1; sustancias que afectan a la producción desregulada de glucosa en el hígado, *por ejemplo*, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6- bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa; antagonistas del receptor de glucagón; inhibidores de fosfoenol piruvato carboxicinasa; activadores de glucógeno sintasa y glucoquinasa; agentes reductores de lípidos tales como HMG-CoA reductasa; *por ejemplo*, simvastatina; inhibidores de simvastatina; fibratos (*por ejemplo*, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta; inhibidores de ACAT (*por ejemplo*, avasimibe); inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimibe; sustancias de unión a ácidos biliares tales como colestiramina; inhibidores del transporte de ácidos biliares ilíacos; compuestos que elevan HDL tales como inhibidores de CETP y reguladores de ABC1; sustancias activas para tratar la obesidad tales como sibutramina y tetrahidroliatina; SDRIs; antagonistas del receptor cannabinoide I; y antagonistas del receptor MCH-1; agonistas del receptor MC4; antagonistas de NPY5 y NPY2; agonistas adrenérgicos beta3 tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c; antagonistas del receptor GABA; bloqueadores de canales Na; topiramato; inhibidores de proteína-cinasa C; inhibidores de productos finales de glucación avanzados; e inhibidores de aldosa reductasa.

En algunas realizaciones, se administra una combinación de la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada de la Forma A del Compuesto A) y corticosteroides sistémicos (por ejemplo, dexametasona 10 mg IV cada 12 horas en adultos o dexametasona 0.25 mg/kg/dosis IV cada 12 horas en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg) a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, se administra una combinación de la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, sal de monohidrato de monocitrato del Compuesto A) e hidroxiurea a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A salina monohidratada del Compuesto A) administrada a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día, donde el sujeto que lo necesita pesa más de o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A salina monohidratada del Compuesto A) administrada a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 160 mg como equivalentes de base libre dos veces al día, donde el sujeto que lo necesita pesa más de o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A salina monohidratada del Compuesto A) administrada a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 110 mg como equivalentes de base libre dos veces al día, donde el sujeto que lo necesita pesa más de o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A salina monohidratada del Compuesto A) administrada a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 95 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día, donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, sal monohidratada del Compuesto

A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A salina monohidratada del Compuesto A) administrada a un sujeto que lo necesita es aproximadamente 65 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día, donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A administrada es de aproximadamente 95 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A administrada es de aproximadamente 65 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A administrada es de aproximadamente 30 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 95 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto

A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 65 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 30 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg y en donde la cantidad de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A administrada se ajusta en función de la superficie corporal del sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de la sal A) se administra es aproximadamente 50 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma

(por ejemplo, la forma A monohidratada de la sal A) se administra es aproximadamente 110 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de la sal A) se administra es aproximadamente 160 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de la sal A) se administra es aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada de monocitrato del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de la sal A) se administra es aproximadamente 220 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la

cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 50 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 110 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 160 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 270 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto

A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 220 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg y donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A) administrado se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 160 mg en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesite pesa en una cantidad superior o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 110 mg en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesite pesa en una cantidad superior o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la

cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 50 mg en equivalentes de base libre dos veces al día, en donde el sujeto que lo necesite pesa en una cantidad superior o igual a 40 kg.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) administrada se ajusta mediante el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) se administra en comprimidos de 25 mg (como equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) administrada se ajusta mediante el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) se administra en comprimidos de 25 mg.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) administrada se ajusta mediante el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) se administra en solución oral.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 50 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 110 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto

A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 160 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 270 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, el monocitrato monohidratado de la Forma A sal) y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del Compuesto A, la sal de citrato del Compuesto A (por ejemplo, la sal monohidratada del Compuesto A) o la forma polimórfica de la misma (por ejemplo, la forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A) administrada es aproximadamente 220 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de

aproximadamente 110 mg a aproximadamente 450 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 400 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 130 mg a aproximadamente 350 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 290 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad del monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 165 mg a aproximadamente 280 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de

aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 300 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 60 mg/m^2 a aproximadamente 250 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 70 mg/m^2 a aproximadamente 200 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 80 mg/m^2 a aproximadamente 180 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 90 mg/m^2 a aproximadamente 170 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es de aproximadamente 95 mg/m^2 a aproximadamente 160 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

En algunas realizaciones, se administra una combinación de monocitrato monohidratado del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4 a un sujeto que lo necesite, donde el sujeto que lo necesite pesa menos de 40 kg y donde la cantidad

de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A se administra en comprimidos de 25 mg (como equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A se administra en comprimidos de 25 mg.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de la sal monohidratada del Compuesto A se administra en solución oral.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es aproximadamente 160 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la

cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es aproximadamente 110 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es aproximadamente 270 mg dos veces al día.

En algunas realizaciones, una combinación del Compuesto A monohidratado y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesita, donde la cantidad de monocitrato monohidratado del Compuesto A administrada es aproximadamente 220 mg dos veces al día.

Si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día. La dosis para pacientes < 40 kg se reduce de 160 mg/m^2 a 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la tabla 7 se proporciona una lista de inhibidores fuertes de CYP3A4.

Tabla 7. Inhibidores fuertes de CYP3A4

Inhibidores fuertes de CYP3A4	
boceprevir	nefazodone
clarithromycin	nelfinavir
conivaptan	posaconazole
grapefruit juice	ritonavir
indinavir	saquinavir
itraconazole	telaprevir
ketoconazole	telithromycin
lopinavir	voriconazole
mibefradil	

[a] Aumenta el AUC del sustrato en ≥cinco veces.

En algunas realizaciones, si debe coadministrarse un inhibidor fuerte de CYP3A4, la dosis para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día.

Si debe coadministrarse un inhibidor de CYP3A4 fuerte, la dosis para pacientes ≥ 40 kg se reduce de 270 mg a 160 mg por vía oral dos veces al día (basándose en equivalentes de base libre).

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del Compuesto A es 160 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del Compuesto A es 110 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del Compuesto A es 50 mg por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 30 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor de CYP3A4 fuerte, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 160 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor de CYP3A4 fuerte, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 110 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor de CYP3A4 fuerte, para pacientes ≥ 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 50 mg (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 95 mg/m^2 (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 65 mg/m^2 (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, si se debe coadministrar un inhibidor fuerte de CYP3A4, para pacientes < 40 kg, la dosis inicial recomendada de la sal monohidratada del monocitrato del Compuesto A es 30 mg/m^2 (como equivalentes de base libre) por vía oral dos veces al día, con o sin comida, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En algunas realizaciones, la sal monohidratada del Compuesto A se administra a un paciente que lo necesite y en inhibidores potentes de CYP3A4 con una reducción de la dosis tal como se proporciona en la Tabla 8:

Tabla 8. Dosis inicial de la sal monohidratada del Compuesto A y modificaciones de la dosis para pacientes con inhibidores fuertes de CYP3A4

Nivel de dosis	**Pacientes que pesan ≥ 40 kg**	**Pacientes que pesan < 40 kg**
Dosis inicial	160 mg oralmente dos veces al día	95 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Primera reducción de dosis	110 mg oralmente dos veces al día	65 mg/m^2 por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg oralmente dos veces al día	30 mg/m^2 por vía oral dos veces al día

La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero puede determinarse de manera rutinaria de una manera conocida en la técnica según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que está tratándose. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de adultos humanos estarán normalmente en el intervalo de 0.02-5000 mg al día o de aproximadamente 1-1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas simultáneamente (o en un corto período de tiempo) o en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria puede estar en forma de un envase que contiene cantidades

discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas.

Los intervalos anteriores son meramente sugerentes, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes variaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosificaciones pueden alterarse dependiendo de una serie de variables, sin limitación, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección a tratar, y el criterio del facultativo.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero sin limitarse a, la determinación del LD_{50} (la dosis letal para 50% de la población) y el ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar en la formulación de un intervalo posológico para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye el ED_{50} con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro del mismo intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Todos los porcentajes y relaciones utilizados en el presente documento son en peso, salvo que se indique lo contrario. Otras características y ventajas de la presente divulgación son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodologías útiles para poner en práctica la presente divulgación. Los ejemplos no limitan la divulgación reivindicada. Tomando como base la presente divulgación, el experto puede

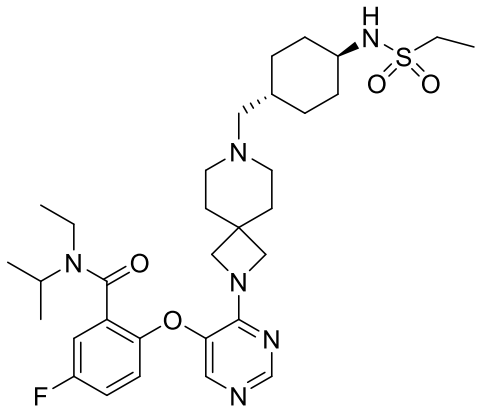
identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para poner en práctica la presente divulgación.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. Sin embargo, cuando una patente, solicitud de patente o publicación que contiene definiciones expresas se incorpora por referencia, esas definiciones expresas deben entenderse que se aplican a la patente, solicitud de patente o publicación incorporada en la que se encuentran, y no al resto del texto de esta solicitud, en particular las reivindicaciones de esta solicitud.

Se entenderá que los datos presentes en los ejemplos se consideran parte de la presente invención. En algunas realizaciones, los datos ubicados en los ejemplos se consideran entidades inventivas individualmente, se denominan mediante realizaciones en la descripción detallada y se consideran parte de la descripción detallada.

Listado de realizaciones numeradas

1. Una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en donde el Compuesto A es de la siguiente fórmula:



(Compuesto A).

2. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es cristalina.

3. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1, en donde la sal de monocitrato del Compuesto A es amorfa.

4. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1 o 2, la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por una señal de PXRD a 17.0 °2θ (±0.2 °2θ Cu Kα1).

5. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1 o 2, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos, o tres señales de PXRD seleccionadas entre 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

6. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1, 2, o 5, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

7. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-6, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste e 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

8. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-7, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

9. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-8, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste e 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

10. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-9, donde la sal de monocitrato

monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

11. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-10, donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

12. La sal del monocitrato monohidratado de la Forma A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-11, donde sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

13. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-12, donde la sal A monohidratada de monocitrato del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste e 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

14. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 5-13, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

15. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de la realizaciones 1-2 y 5-14, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8

°2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

16. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-15, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

17. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-16, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

18. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 5-17, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

19. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de la realizaciones 1-2 y 5-18, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

20. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-19, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.2 ° ° ° °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 2θ, 20.4 2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

21. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-20, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

22. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 5-21, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la **FIG. 1A**.

23. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1 o 2, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos, o tres señales de PXRD seleccionadas entre 11.8 °2θ, 12.7 °2θ y 17.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

24. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1, 2, o 23, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 12.7 °2θ y 17.0 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

25. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-24, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste e 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

26. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 23-25, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

27. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 23-26, en donde la sal de monocitrato monohidratado de

la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

28. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-27, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

29. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de la realizaciones 1-2 y 23-28, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

30. La sal del monocitrato monohidratado de la Forma A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-29, donde sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

31. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-30, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

32. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 23-31, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

33. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de la realizaciones 1-2 y 23-32, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

34. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-33, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

35. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-34, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

36. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones 1-2 y 23-35, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

37. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de la realizaciones 1-2 y 23-36, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 °2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 °2θ, 20.3 °2θ y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

38. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-37, en donde la sal de monocitrato

monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 11.3 °2θ, 11.8 °2θ, 12.7 °2θ, 16.3 °2θ, 17.0 2θ, 17.3 °2θ, 18.3 °2θ, 19.3 2θ, 20.3 2θ, y 20.5 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

39. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-38, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1B.

40. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 23-39, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1B.

41. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-40, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal 1:1 de Compuesto A:citrato.

42. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-41, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(90)$ de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

43. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-42, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

44. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-43, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

45. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-44, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(50)$ de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 10 µm.

46. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones 1-2 y 4-45, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(10)$ de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

47. Una composición farmacéutica que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-46 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

48. Una composición farmacéutica que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-46 para su uso en el tratamiento o la prevención de un cáncer en un sujeto.

49. Un comprimido que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-46 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50. El comprimido de la realización 49, en donde el comprimido comprende además un bicarbonato.

51. El comprimido de la realización 49, en donde el comprimido comprende además bicarbonato de sodio.

52. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-51, que además comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende la sal de monocitrato del Compuesto A, o una forma polimórfica de la misma (por ejemplo, Forma A, B y/o C) dispersa dentro de un primer excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(b) la fase extragranular comprende un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

53. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-52, en donde el Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 1% de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10%, a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p.

54. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-53, en donde la sal del monohidrato de la Forma A del monocitrato del Compuesto A está presente en el comprimido de manera que el Compuesto A sea de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

55. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-54, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

56. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-55, en donde el bicarbonato en el comprimido es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p.

57. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-56, en donde el bicarbonato en el comprimido es de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p.

58. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-57, en donde el bicarbonato en el comprimido es aproximadamente 5% p/p.

59. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 49-58, en donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de manera que la concentración posológica es de aproximadamente 10 a aproximadamente el 300 mg del Compuesto A.

60. El comprimido de la realización 49, en donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de modo que la dosis es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg o aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

61. El comprimido de la forma de realización 52, comprende además una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A;

30% a 60% p/p de celulosa microcristalina;

5% a 15% p/p crospovidona;

5% a 10% p/p de hipromelosa;

0.1% a 7% p/p de bicarbonato de sodio;

0.1% a 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba;

0.1% a 2% p/p de estearato de magnesio; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.5% a 5% p/p de estearato de magnesio.

62. Una formulación líquida preparada combinando la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-46 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

63. La formulación líquida de la realización 62, que comprende además advantame o neotame.

64. La formulación líquida de la realización 62, que comprende además un saborizante.

65. La formulación líquida de la realización 62, que comprende además bicarbonato de sodio.

66. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62-65, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A usada en la preparación de la formulación líquida es de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% de aproximadamente 8%, a aproximadamente 9%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 9%, a aproximadamente 1% de aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, de

aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 10%, a aproximadamente 7%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 4% de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 9%, a aproximadamente 10%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 4% de aproximadamente 5% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 7% p/p.

67. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62-66, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A usada en la preparación de la formulación líquida de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p.

68. La formulación líquida de la realización 62, en donde la formulación líquida se prepara combinando:

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, y

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de advantame o neotame.

69. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62, 68 y 68, en donde la formulación líquida se prepara combinando:

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de advantame o neotame, y

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico.

70. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62 y 68-69, en donde la formulación líquida se prepara combinando:

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de advantame o neotame,

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico, y

de aproximadamente un 0.1 % a aproximadamente un 2 % p/p de cloruro de sodio.

71. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62 y 68-70, en donde la formulación líquida se prepara combinando:

de aproximadamente 1% y aproximadamente 10% p/p de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A,

de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 0.1% p/p de advantame o neotame,

de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 2% p/p de ácido cítrico,

de aproximadamente un 0.1 % a aproximadamente un 2 % p/p de cloruro de sodio, y

de aproximadamente un 0.1 % a aproximadamente un 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

72. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62-71, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5 o aproximadamente 8.0.

73. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 62-72, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 3.0.

74. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesite.

75. El método de la realización 74, en donde el cáncer es un cáncer hemático.

76. El método de cualquiera de las realizaciones 74 u 75, en donde el cáncer es una leucemia.

77. El método de cualquiera de las realizaciones 74 u 75, en donde el cáncer es un linfoma.

78. El método de cualquiera de las realizaciones 74 o 75, en donde el cáncer es leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia positiva para MLL, leucemia inducida por MLL, reordenamiento del gen lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A), leucemia asociada con un reordenamiento de la MLL o un reordenamiento del gen *MLL*, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia relacionada con terapia, síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), neoplasia mieloproliferativa (MPN), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de linfocitos T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, tricoleucemia, leucemia prolinfocítica de linfocitos T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno) o macroglobulinemia de Waldenstrom.

79. El método de cualquiera de las realizaciones 74 u 75, en donde el cáncer es una leucemia mieloide aguda mutada por nucleofosmina (NPM1) abstracta (es decir, leucemia mieloide aguda de $NPM1^{mut}$).

80. El método de cualquiera de las realizaciones 74 o 75, en donde el cáncer es un reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A).

81. El método de cualquiera de las realizaciones 74-80, donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida se administra a una dosificación de alrededor de 25 a alrededor de 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

82. El método de una cualquiera de las realizaciones 74-80, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida se administra con una dosificación de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 110 mg, 135 mg, 160 mg, 185 mg, 220 mg o aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

83. El método de cualquiera de las realizaciones 74-80, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida se administra a una dosificación de aproximadamente 65 mg/m^2, 95 mg/m^2 o 160 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

84. El método de una cualquiera de las realizaciones 74-83, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida se administra con un inhibidor de CYP3A4.

85. El método de una cualquiera de las realizaciones 74-83, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida se administra con un inhibidor de CYP3A4 fuerte.

86. La sal de monohidrato de monocitrato, comprimido o formulación de la Forma A del Compuesto A de un cualquiera de las realizaciones anteriores para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad causada por, o asociada con, la expresión, actividad y/o función de menina.

87. Uso de la sal de monohidrato de monocitrato de la Forma A del Compuesto A de cualquiera de las realizaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer a un sujeto.

88. La sal de monohidrato de monocitrato de la Forma A del Compuesto A, composición farmacéutica o comprimido de cualquiera de las realizaciones anteriores para su uso en el tratamiento de un cáncer a un sujeto.

89. El método o el uso de la sal de monohidrato de monocitrato de la Forma A del Compuesto A, la composición farmacéutica o el comprimido del Compuesto A de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el cáncer es una leucemia.

90. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 25 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

91. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 135 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

92. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 160 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

93. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 110 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

94. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la

Forma A administrada es de aproximadamente 270 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

95. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 220 mg en equivalentes de base libre dos veces al día.

96. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la dosis de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 65 mg/m^2, 95 mg/m^2, o 160 mg/m^2 en equivalentes de base libre dos veces al día.

97. La combinación de una cualquiera de las realizaciones 90-96, en donde el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg y en donde sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se administrada se ajusta mediante el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite.

98. Una combinación de una cualquiera de las realizaciones 90-96, en donde el sujeto que lo necesita es 1.4 m^2 y pesa menos de 40 kg y en donde sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se administrada se ajusta mediante el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite.

99. Una combinación de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se administra en comprimidos de 25 mg (como equivalentes de base libre).

100. Una combinación de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A del mismo se administra en comprimidos de 25 mg.

101. Una combinación de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, en donde:

(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad sal de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A del Compuesto A se administra en solución oral.

102. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 160 mg dos veces al día.

103. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 110 mg dos veces al día.

104. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 270 mg dos veces al día.

105. Una combinación de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4, administrados a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad de la la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A administrada es de aproximadamente 220 mg dos veces al día.

106. Una combinación de la Forma A monohidratada de monocitrato del Compuesto A y un inhibidor de CYP3A4 se administra a un sujeto que lo necesite, donde:

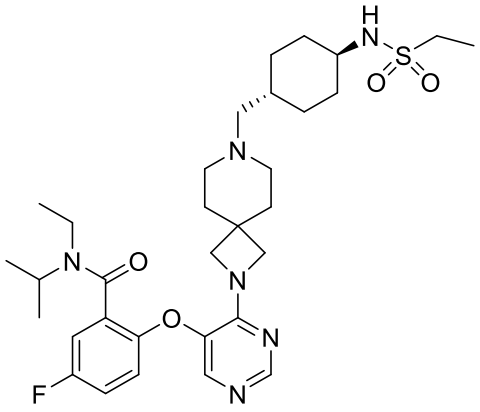
(a) el sujeto que lo necesita pesa menos de 40 kg,

(b) la cantidad de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A administrada se ajusta según el área de superficie corporal del sujeto que lo necesite, y

(c) la cantidad de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se administra en comprimidos de 25 mg.

107. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A), y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

108. La composición farmacéutica de la realización 107, que comprende además de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

109. La composición farmacéutica de la realización 108, que comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

110. La composición farmacéutica de la realización 109, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

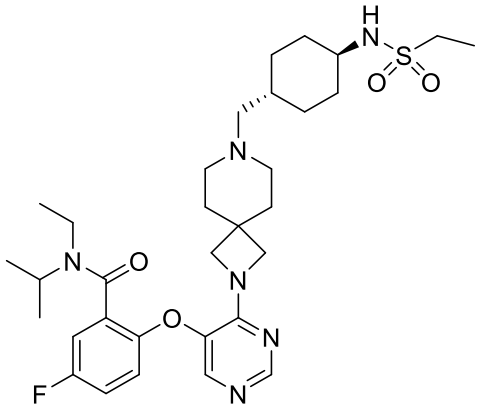
111. La composición farmacéutica de la realización 110, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

112. La composición farmacéutica de la realización 111, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

113. La composición farmacéutica de la realización 112, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

114. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A),

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

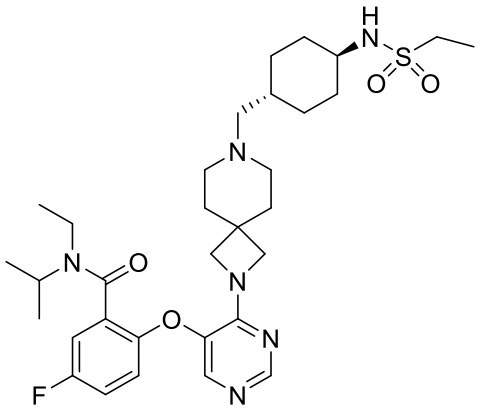
de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

115. La composición farmacéutica de la realización 114, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

116. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% y aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.



(Compuesto A), y

(b) la fase extragranular comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

117. La composición farmacéutica de la Realización 116, en donde la fase intragranular comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

118. La composición farmacéutica de la Realización 117, en donde la fase intragranular comprende además:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

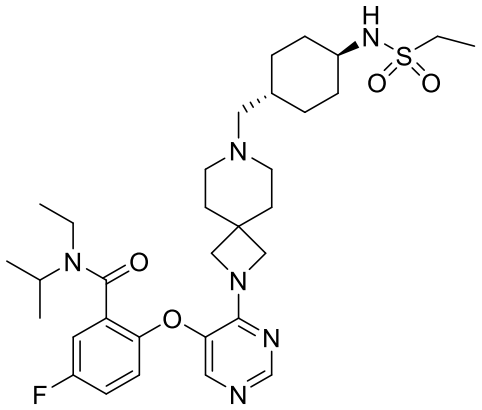
de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

119. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A), y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

120. La composición farmacéutica de la realización 119, que comprende además de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

121. La composición farmacéutica de la realización 120, que comprende además de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

122. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 119-121, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

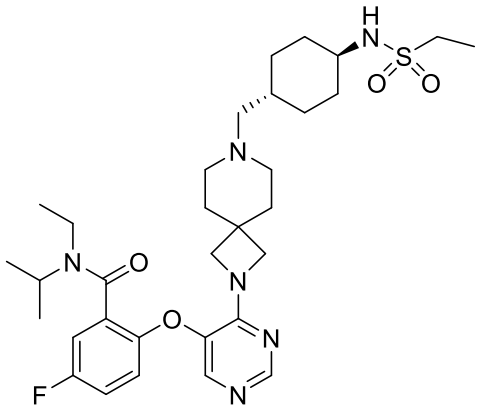
123. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 119-122, que comprende, además, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

124. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 119-123, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

125. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 119-124, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

126. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A),

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

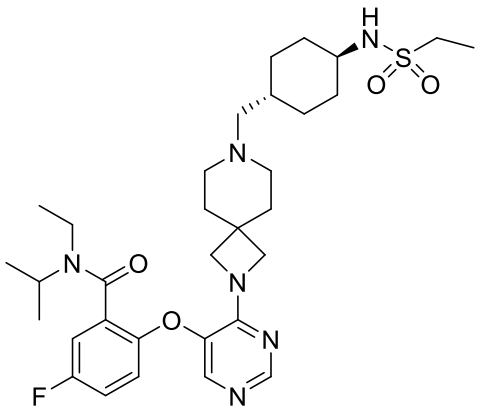
de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

127. La composición farmacéutica de la realización 126, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

128. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A calculada como equivalentes de la base libre



(Compuesto A), y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/p de estearato de magnesio.

129. La composición farmacéutica de la realización 128, en donde la fase intragranular comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

130. La composición farmacéutica de la realización 128 o la realización 129, en donde la fase intragranular comprende además al menos uno de los siguientes

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y/o

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

131. Un método para tratar una enfermedad donde la interacción de menina-MLL desempeña una función que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 1-73 a un sujeto que lo necesita.

132. Un método de tratamiento de una enfermedad donde la interacción menina-MLL desempeña una función que comprende administrar la combinación de una cualquiera de las realizaciones 90-106 a un sujeto que lo necesita.

133. Un método de tratamiento de una enfermedad donde la interacción menina-MLL desempeña un papel que comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 107-130 a un sujeto que lo necesita.

134. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar el compuesto, composición o combinación de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

135. Un método para tratar una leucemia que comprende administrar el compuesto, composición o combinación de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

136. El método de la realización 135, en donde la leucemia es leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada con MLL, leucemia positiva para MLL, leucemia inducida por MLL, reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A) (también denominada leucemia de linaje mixto reordenada (MLL-r) o translocación de KMT2A), leucemia asociada con un reordenamiento de MLL o un reordenamiento del gen de MLL, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica

(LMC), leucemia relacionada con la terapia, síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EPM), neoplasia mieloproliferativa (NMP), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno), macroglobulinemia de Waldenstrom o nucleofosmina abstracta (NPM1) -leucemia mieloide aguda mutada (es decir, leucemia mieloide aguda NPM1mut).

137. Un método para preparar comprimidos que comprenden la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, comprendiendo el método:

(a) mezclar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(b) añadir un carbonato;

(c) mezclar; y

(d) comprimir la mezcla en comprimidos.

138. Un método para preparar comprimidos que comprenden la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, comprendiendo el método:

(a) mezclar la sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una premezcla,

(b) combinar la premezcla con uno o más excipientes, donde dichos uno o más excipientes comprenden un carbonato para formar una mezcla intragranular.

(c) generar gránulos molidos; y

(d) comprimir la mezcla en comprimidos.

Segundo listado de realizaciones numeradas

1. Una sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A caracterizada por picos de PXRD a 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

2. La sal de monohidrato de monocitrato de Forma A del Compuesto A de la realización, en donde la sal monohidratada del Compuesto A es una sal caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

3. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realización 1, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

4. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

5. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, and 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

6. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

7. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

8. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

9. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

10. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

11. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

12. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

13. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada

por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

14. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

15. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

16. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

17. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

18. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1A.

19. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la forma A de monohidrato del monocitrato del Compuesto A es una sal de Compuesto A:citrato 1:1.

20. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula Dx(90) de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

21. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

22. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

23. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula Dx(50) de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 10 µm.

24. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula Dx(10) de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

25. Una composición farmacéutica que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y la sal de una cualquiera de las realizaciones 1-24, y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

27. La composición farmacéutica de la realización 25 o la realización 26, que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

28. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-27, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-28, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

30. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-29, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

31. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-30, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

32. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-31, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

33. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y la sal de una cualquiera de las realizaciones 1-24, y

(b) la fase extragranular comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-33, en la que la fase intragranular comprende, además, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

35. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-34, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

36. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-35, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% p/p de bicarbonato de sodio.

37. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-36, en donde la fase intragranular comprende además al menos uno de los siguientes:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y/o

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-37, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-38, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

40. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-39, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

41. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 25-40, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

42. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A (calculada como equivalentes de la base libre)

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

43. La composición farmacéutica de la realización 42, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

44. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A; y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/p de estearato de magnesio.

45. La composición farmacéutica de la realización 44, en donde la fase intragranular comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

46. La composición farmacéutica de la realización 44 o la realización 45, en donde la fase intragranular comprende además al menos uno de los siguientes

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y/o

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

47. La composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición es un comprimido.

48. El comprimido de la forma de realización 47, en donde el comprimido se administra por vía oral.

49. El comprimido de la realización 47 o 48, donde el Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 20%, a aproximadamente 1% de aproximadamente 25%, a aproximadamente 1% de aproximadamente 15%, a aproximadamente 1% de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p, donde el Compuesto A está presente como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

50. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-49, en donde la sal del monohidrato de la Forma A del monocitrato del Compuesto A está presente en el comprimido de manera que el Compuesto A sea de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

51. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-50, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

52. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-51, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p.

53. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-52, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p.

54. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-53, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% p/p.

55. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-54, en donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de manera que la concentración posológica es de aproximadamente 10 a aproximadamente el 300 mg del Compuesto A.

56. El comprimido de una cualquiera de las realizaciones 47-55, en donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto de modo que la dosis es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg o aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

57. El comprimido de cualquiera de las realizaciones 47-56, en donde

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado Forma A del Compuesto A y al menos uno de los siguientes:

10% a 60% p/p de celulosa microcristalina;

5% a 10% p/p de hipromelosa;

0.1% a 7% p/p de bicarbonato de sodio;

0.1% a 2% p/p de estearato de magnesio; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.1% a 5% p/p de estearato de magnesio.

58. Una formulación líquida que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.

59. La formulación líquida de la realización 58, que comprende además advantame o neotamo.

60. La formulación líquida de la realización 58 o 59, que comprende además un localizador.

61. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-60, en donde el Compuesto A en la formulación líquida es de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 8%, a aproximadamente 10%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 7%, a aproximadamente 8%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 2% de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 2% de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 7% p/p.

62. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-61, en donde la formulación líquida se prepara usando una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

63. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-62, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.1 % p/p de advantame o neotamo.

64. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-63, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de ácido cítrico.

65. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-64, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de cloruro de sodio.

66. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-65, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

67. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5; aproximadamente 8.0 a aproximadamente 2.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.0; aproximadamente 4.5 a aproximadamente 3.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 3.0; aproximadamente 5.0 a aproximadamente 2.0; aproximadamente 7.0 a aproximadamente 7.0; aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.0; aproximadamente 8.0 a aproximadamente 5.0; aproximadamente 58-66; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.5; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5; o aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.0.

68. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-67, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0,

aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5 o aproximadamente 8.0.

69. La formulación líquida de una cualquiera de las realizaciones 58-68, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 3.0.

70. Un método para tratar una enfermedad donde la interacción de menina-MLL desempeña una función que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida de cualquiera de las realizaciones previas a un sujeto que lo necesita.

71. Un método de tratamiento de una enfermedad donde la interacción menina-MLL desempeña un papel que comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

72. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, composición farmacéutica, comprimido o formulación líquida del Compuesto A de una cualquiera de las realizaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

73. El método de la realización 72, en donde el cáncer es un cáncer hemático.

74. El método de cualquiera de las realizaciones 72 u realización 73, en donde el cáncer es una leucemia.

75. El método de cualquiera de las realizaciones 72 u realización 73, en donde el cáncer es un linfoma.

76. El método de cualquiera de las realizaciones 72-74, en donde el cáncer es leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia MLL-positiva, leucemia inducida por MLL, reordenamiento del gen lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A), leucemia asociada con un reordenamiento de MLL o un reordenamiento del gen MLL, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil,

leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia relacionada con la terapia, síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (MPD), neoplasia mieloproliferativa (MPN), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL), leucemia linfocítica de células grandes granulares, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) o macroglobulinemia de Waldenström.

77. El método de cualquiera de las realizaciones 72-74, en donde el cáncer es una leucemia mieloide aguda mutada con nucleofosmina (NPM1) abstracta (es decir, leucemia mieloide aguda NPM1mut).

78. El método de una cualquiera de las realizaciones 72-74, en donde el cáncer es un reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A).

79. El método de una cualquiera de las realizaciones 70-78, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, la composición farmacéutica, el comprimido o la formulación líquida se administra a una dosis del Compuesto A de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

80. El método de una cualquiera de las realizaciones 70-79, en donde una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, la composición farmacéutica, el comprimido o la formulación líquida se administra en una dosificación del Compuesto A de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 110 mg, 135 mg, 160 mg, 185 mg, 220 mg o aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

81. El método de una cualquiera de las realizaciones 70-80, en donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado forma A de sal, composición farmacéutica, comprimido o formulación líquida se administra a una dosificación de aproximadamente 65 mg/m2, 95 mg/m2 o 160 mg/m2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

82. El método de una cualquiera de las realizaciones 70-81, en donde el monocitrato del Compuesto A monohidratado de forma A salina, composición farmacéutica, comprimido o formulación líquida se administra sin tener en cuenta los alimentos.

83. Un método para preparar comprimidos que comprenden la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, comprendiendo el método:

(a) mezclar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(b) añadir un carbonato;

(c) mezclar; y

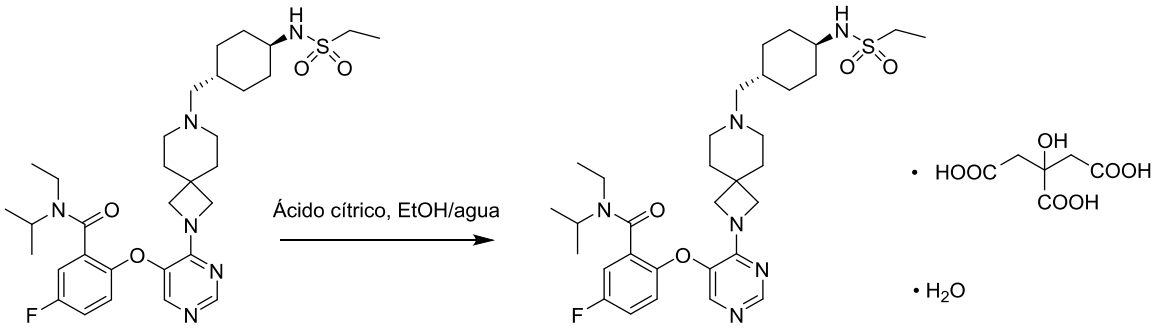
(d) comprimir la mezcla en comprimidos.

EJEMPLOS

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de esta divulgación, en alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que, por lo tanto, no se pretende limitación al alcance de la divulgación. Además, debe entenderse que se puede recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse por sí mismas a los expertos en la materia sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1. Síntesis del monohidrato del Compuesto A.

Esquema A.



Compuesto A
Peso molecular: 630.82

Monocitrato del compuesto A monohidratado
Peso molecular: 840.95

Los métodos para sintetizar el Compuesto A son conocidos en la técnica, por ejemplo, la síntesis del Compuesto A se describe en la publicación de solicitud de patente PCT N.º de publicación WO 2017/214367.

Introducir el Compuesto A y etanol (9 L/kg). Ajustar la temperatura del lote a 50-60°C. Filmar la solución a otro reactor para eliminar cualesquiera materiales extraños. Cargar (mediante un filtro de pulido) una solución de ácido cítrico monohidrato (1.2 equiv) en agua (1 l/kg) a 50-60°C. Lavar el filtro de pulido con etanol (1 l/kg). Mantener el lote a 50-60°C durante al menos 0.5 h. Enfriar el lote a 46-56°C y añadir semillas de monocitrato del Compuesto A monohidratado (1.0 – 5.0% p/p). Agitar la suspensión fina a 46-56°C durante al menos 0.5 h. Enfriar el lote

a 20°C a una velocidad de 0.1 C/min. Añadir etanol (9 L/kg) a lo largo de un periodo de 8-10 h a 15-20°C. Se agita la suspensión durante al menos 4 h a 20°C. Se enfría el lote hasta 5 C (0-10°C) a °una velocidad de 0.1 C/min. Se envejece la suspensión a 0-10°C durante al menos 18 h. Se recogen los sólidos mediante filtración y se lava la torta con°EtOH/agua 99:1 fría (0-10 C) (2 l/kg). Secar los sólidos a 35-45°C (objetivo 40°C). IPC: EtOH ≤ 2500 ppm. Los sólidos secos son el monocitrato del Compuesto A monohidratado. Rendimientos típicos del 65-75%.

Ejemplo 2. Estructuras monocristalinas de la sal monocitrato del Compuesto A.

Se resolvieron dos estructuras cristalinas del monocitrato del compuesto A, uno un monometanolato y el otro un monohidrato. Son isomorfos.

Se representa una imagen de PLM de la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en la FIG. 8.

Se hicieron crecer cristales en forma de placa (FIG. 9) mediante recristalización en metanol de monocitrato de monometanolato del Compuesto A por evaporación (preparado a partir de metanol/agua 90:10 v/v). Los datos de difracción de rayos X se recogieron de un cristal recién aislado que se enfrió a 223 K. La estructura cristalina resuelta a partir de los datos reveló un monocitrato de monometanolato (FIG. 10). El mismo cristal se analizó de nuevo a 273 K después de exponerlo fácilmente a las condiciones ambientales, y la solución mostró que el metanolato original se había transformado en un monohidrato (FIG. 11).

Las dos estructuras isomórficas contenían canales de disolvente paralelos a los ejes b y c cristalográficos, ocupados por metanol y agua, respectivamente (FIG. 12). El metanol se reemplaza fácilmente por agua en condiciones ambientales.

El patrón de XRPD simulado del mismo monohidrato coincidió con el sólido a granel (secado al aire) a partir del cual se aisló el monocristal, así como los sólidos a granel (secados al horno) preparados a partir de acetona-agua (FIG. 13).

Ejemplo 3. Polimorfos de la sal de citrato del Compuesto A.

Se descubrieron dos formas adicionales: La Forma B se suspende en metanol y la Forma C a partir de la suspensión en ACN. Tal como se describe a

continuación, la Forma B se convierte en la Forma A al secarse. La Forma C se puede aislar como un sólido seco pero se convierte en la Forma A al exponerla a la humedad.

Análisis del polimorfo de la Forma A salina monohidratada del Compuesto A.

Basándose en los datos de solubilidad aproximados de la sal de citrato del Compuesto A, se iniciaron 18 experimentos de polimorfo a TA con agitación (Tabla 9). Se analizaron las masas húmedas de los experimentos de suspensión después de 5 días de agitación. Se comprobaron los patrones de XRPD de torta húmeda y se calentaron materiales que no mostraban cambio de patrón desde ta hasta 50 °C.

Procedimiento

1) Suspensión densa a TA: ~La sal de citrato de 35 mg se suspendió en diferentes disolventes en viales de 4 mL usando un agitador magnético a TA. Los sólidos en la suspensión se caracterizaron por XRPD después de 3–5 días.

2) Suspensión a 50 °C: Las suspensiones sin cambios en el patrón de XRPD de torta húmeda se compararon con el material de partida se calentaron desde TA hasta 50 °C. Las muestras se analizaron después de 2–3 días de agitación.

Las muestras de torta húmeda se aislaron y se mantuvieron a 25°C durante 2 h para su secado. Después del secado, las muestras se analizaron mediante XRPD. Se observaron dos patrones nuevos, uno a partir de MeCN designado como forma C y uno a partir de MeOH designado como forma B. Tras secar, la muestra de suspensión de MeOH cambió el patrón de la forma B a la forma A, como se esperaba basándose en el conocimiento previamente establecido a partir del análisis de monocristal. Los datos de DSC-TGA para el sólido obtenido en MeCN se muestran en la FIG. 15.

Tabla 9. Dieciocho experimentos de evaporación del disolvente y suspensión densa del monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A.

Experimento n.º	**Disolvente**	**Forma**
1	MECN	Forma C (FIG. 14)
2	EtOAc	Forma A (FIG. 17)

3	MeOH o EtOH	Forma B (torta húmeda)→ secado al aire→Forma A (FIG. 16)
4	MEK	Forma A (FIG. 17)
5	THF	Forma A (FIG. 17)
6	DCM	Forma A (FIG. 17)
7	Tolueno	Forma A (FIG. 17)
8	IPAC	Forma A (FIG. 18)
9	MTBE	Forma A (FIG. 18)
10	H_2O	Forma A (FIG. 18)
11	2-Me-THF*	Forma A (FIG. 18)
12	DMF	CL
	DMF (E.E.)	CL
13	MeOH/H_2O (7:3)	CL
14	THF/ H_2O (7:3)	CL
	THF/H_2O (7:3) (Se)	Amorfo (FIG. 19)
15	Acetona/H_2O (7:3)	Forma A (FIG. 18)
16	Propanol/H_2O (7:3)	Forma A (FIG. 18)
	Propanol/H_2O (7:3) (SE)	Forma A (FIG. 19)
17	EtOAc/DMF (1:1)	CL
18	1,4-dioxano/H_2O (7:3)	Forma A (FIG. 18)
	1,4-dioxano/H_2O (7:3) (Se)	Forma A (FIG. 19)

CL: Solución transparente; SE: Evaporación del disolvente; *El material de partida utilizado fue una mezcla 1:1 de monocitrato del Compuesto A monohidratado de la Forma A.

Caracterización adicional de la forma C.

Se completó un experimento preparando la Forma C a una escala de 300 mg; el material aislado se secó al vacío a 40 °C con purga de N_2 y se analizó usando

XRPD (FIGURA 20, FIG. 22), DSC Y TGA (FIG. 15, FIG. 23), DVS (FIGURA 21), PLM (FIGURA 24), GC para disolvente residual y RMN para estequiometría (tabla 10).

Procedimiento

Se pesó aproximadamente el 300 mg de la forma A en un vial de vidrio de 4 mL y se añadió lentamente 2.5 mL de MeCN para preparar una suspensión. El vial de muestra se mantuvo a 50 °C con agitación durante 3 días. Después de 3 días, el material de la suspensión se aisló y se secó a 40 °C con purga de N_2.

Tabla 10. Resultados de la preparación a mayor escala de la Forma C de citrato del Compuesto A.

Material de partida	**% de rendimiento:**	**DRXP/CDB/ATG/RMN**	**DVS (Aumento de peso entre 30% y 80% HR)**	**Comentario**
Forma A	95.5	Datos coincidentes de la Forma C.	1. Ciclo de adsorción de 1st 1.6% 2. Ciclo 6.1% de adsorción de 2nd 3. La forma pos-DVS cambió a Forma A.	1. Base libre:Ácido = 1:1 BY ^{1}H RMN; 2. Contenido de H_2O por evaporador de horno KF = 4.95% 3. Contenido de acetona por GC: 106 ppm 4. Contenido

				de MeCN por GC: 410 ppm

Ejemplo 4. Monocitrato monohidratado del Compuesto A

El monocitato monohidratado del Compuesto A tiene al menos dos características favoritas e inesperadas. En primer lugar, el contraión de fumarato reacciona con el anillo de pirimidina del Compuesto A dando como resultado la degradación; mientras que el contraión de citrato no reacciona con el anillo de pirimidina del Compuesto A. Los estudios de estabilidad de la solución en condiciones aceleradas confirmaron la ausencia de este tipo de degradación. En segundo lugar, en el proceso de fabricación, el fumarato del Compuesto A requiere una etapa de suspensión separado que da como resultado un solvato con un disolvente orgánico. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A se aísla directamente a partir de etanol:agua, no se requiere ninguna etapa de suspensión. Por consiguiente, este proceso de fabricación no requiere múltiples etapas y da como resultado rendimientos aumentados (sin pérdidas durante la etapa de suspensión). Además, el monocitrato del Compuesto A forma un monohidrato en lugar de un solvato con una o más moléculas orgánicas.

Ejemplo 5. Formulaciones de cápsula de sesquifumarato del Compuesto A.

La población de leucemia aguda con un reordenamiento KMT2A consiste en pacientes adultos y pediátricos. Las formas farmacéuticas orales sólidas son más convenientes para los pacientes, por lo que se desarrolló una dosis oral sólida para los adultos y los niños capaces de tragar. Se generaron formas farmacéuticas orales sólidas tanto en cápsula como en comprimido.

Las formulaciones en cápsula utilizaron la forma de sal de sesquifumarato del compuesto A y se suministraron como principio farmacéutico activo en el producto de cápsula (AIC) o mezcla en cápsula (BIC).

El trabajo de desarrollo comenzó usando la forma de sal de sesquifumarato del Compuesto A. La composición de las cápsulas del Compuesto A se proporciona en la Tabla 11.

Tabla 11: Composición de la formulación de cápsulas clínicas del Compuesto A (25 mg AIC, 156 mg AIC y 113 mg AIC y BIC)

Componente	**Estándar de calidad**	**Función del componente**	**Cantidad por cápsula (mg)**			
			AIC 25 mg	**AIC 113 mg**	**AIC 156 mg**	**BIC de 113 mg**
Sesquifumarato del Compuesto A.	Propia	Activo	25.0[a]	113.0[a]	156.0[a]	113.00[a]
Celulosa microcristalina	NF, Ph. EUR., JP	Relleno	N/D	N/D	N/D	70.92
Estearato de magnesio	NF, Ph. EUR	Lubricante	N/D	N/D	N/D	1.08
Cápsula de HPMC, tamaño 1, naranja sueco	N/[b]	Encapsulación	N/D	Cada uno	N/D	Cada uno
Cápsula de HPMC, tamaño 0, Opaque blanco	N/[b]	Encapsulación	N/D	N/D	Cada uno	N/D
Cápsula de HPMC, Tamaño 0, Transparente natural	N/[b]	Encapsulación	Cada uno	N/D	N/D	ND

[a]Valor expresado como base libre. 25 mg es equivalente a la sal de sesquifumarato de 32 mg, 113 mg es equivalente a la sal de sesquifumarato de 145 mg y 156 mg es equivalente a la sal de sesquifumarato de 200 mg.

[b] La cápsula de HPMC no es compendiada; sin embargo, los componentes de la cápsula cumplen con los requisitos compendiados.

AIC= API en cápsula; BIC= mezcla en cápsula; HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa; JP = Farmacopea Japonesa; N/A = no aplicable; NF = Formulario Nacional; Ph. EUR = Farmacopea Europea.

API de 25 mg en cápsula

La sal de sesquifumarato del Compuesto A cumple la definición del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico de una sustancia farmacológica altamente soluble. Dada la alta solubilidad de la sustancia farmacológica, el enfoque de formulación preferido para la dosificación clínica inicial era encapsular sesquifumarato del compuesto A puro en una cápsula.

El sesquifumarato del compuesto A se introdujo en cápsulas de tamaño 0 utilizando® un equipo de encapsulación Xcelodose 120 para evaluar la cantidad máxima de fármaco que podría contener una cápsula de tamaño 0. Las cápsulas de tamaño 0 se seleccionaron como el tamaño máximo aceptable para dosificar unidades múltiples. Basándose en la evaluación de factibilidad, 25 mg (equivalente a la sal de sesquifumarato del Compuesto A de 32 mg) fue la cantidad máxima de sesquifumarato del Compuesto A capaz de cargarse en una cápsula de Tamaño 0 usando una Xcelodosis®. Además, las malas propiedades de flujo de la sustancia farmacológica provocaron que tamaños de lote más grandes de cápsulas de 25 mg no eran eficaces de fabricación. Por lo tanto, aunque las cápsulas de Compuesto A 25 mg se fabricaron utilizando® un equipo Xcelodose 120, se requirió otro proceso de fabricación para una concentración de dosis más elevada.

La composición del 25 mg AIC se muestra en la Tabla 11. El producto farmacéutico 25 mg AIC se almacena a de 2°C a 8°C.

113 mg y 156 mg activos en cápsula

Las concentraciones de dosis de cápsulas más altas requerían la capacidad de compactar sólidos en la cápsula y eliminar los espacios vacíos. Los operarios llenan bandejas de cápsulas cepillando manualmente los sólidos a través de las aberturas de la cápsula, a continuación compactar los sólidos y repetir el proceso

hasta que las cápsulas se llenen hasta la capacidad máxima. Se fabricaron un único lote de producto farmacéutico 113 mg en cápsulas de tamaño 1 y un único lote de producto farmacéutico 156 mg en cápsulas de tamaño 0 a partir de la sustancia farmacológica de sesquifumarato del compuesto A pura usando el equipo MF-30. La composición de 113 mg y 156 mg AIC se muestra en la Tabla 11. Los productos farmacéuticos 113 mg y 156 mg AIC se almacenan a de 2°C a 8°C.

Mezcla 113 mg en cápsula

Se fabricaron lotes adicionales de la sustancia farmacológica de sesquifumarato del compuesto A y se observó que diferentes lotes de sustancia farmacológica tenían cierta variabilidad en la densidad aparente, lo que requirió el desarrollo de una formulación BIC para encapsulación volumétrica. Era de esperar que la formulación requiriera una carga y un lubricante. Se realizó un estudio de compatibilidad de excipientes evaluando diferentes cargas y lubricantes en mezclas binarias durante 8 semanas en dos condiciones aceleradas: Humedad relativa (HR) de 25 C/60% o 40°C/75% RH. El producto farmacológico de la cápsula de sesquifumarato del Compuesto A se almacena a de 2°C a 8°C, por lo tanto, ambas condiciones de almacenamiento para el estudio de compatibilidad de excipientes representan condiciones de estrés térmico.

Se eligieron celulosa microcristalina (Avicel PH-113) y estearato de magnesio como excipientes en base a los resultados de las pruebas químicas y físicas. Se desarrolló una formulación para el proceso de encapsulación manual utilizando un encapsulador de MF-30 utilizando estos dos excipientes. La fórmula de mezcla final fue el sesquifumarato del compuesto A: 66.82% de celulosa microcristalina: 32.68% y estearato de magnesio: 0.50 %.

Los perfiles de disolución para las cápsulas preparadas con esta mezcla se compararon con las cápsulas que contenían la sustancia farmacológica pura, que se muestran en la FIG. 25. Los perfiles de disolución fueron similares y extremadamente rápidos para ambas formulaciones, debido a la alta solubilidad del Compuesto A.

En conclusión, se desarrolló una formulación de cápsula para la forma de sal de sesquifumarato del compuesto A que contenía Avicel PH-113 y estearato de magnesio basada en un estudio de compatibilidad de excipientes. Las cápsulas fabricadas usando esta formulación tienen un rendimiento similar a las cápsulas que contienen la sustancia farmacológica pura, tal como se evidencia por los perfiles de disolución. La composición del producto farmacéutico 113 mg BIC se muestra en la Tabla 11. El producto farmacéutico 113 mg BIC se almacena a de 2°C a 8°C.

Ejemplo 6. Comprimidos de monohidrato de monocristato del Compuesto A.

El objetivo del mismo estudio era desarrollar comprimidos de liberación inmediata recubiertos con película con perfiles de disolución igualmente rápidos que el producto farmacéutico en cápsula. La formulación se desarrolló con tres requisitos clave de diseño:

• Disolución: Mantener un perfil de disolución y propiedades farmacocinéticas comparables con la formulación de cápsula para garantizar un rendimiento equivalente.

• Fabricabilidad: La alta carga de fármaco requerida, combinada con la baja fluidez de la sustancia farmacológica, impulsó el desarrollo de una formulación de comprimido para garantizar un proceso de fabricación robusto y escalable.

• Estabilidad: El producto terminado final debe ser química y físicamente estable durante el almacenamiento a granel, la distribución y la duración de la vida útil del producto.

Los comprimidos de monohidrato de monocitrato del Compuesto A se preparan con 3 concentraciones – 160 mg, 110 mg y 25 mg (que se describen como equivalentes de base libre). La composición de los comprimidos se enumera en las Tablas 12 y 13.

Tabla 12. Composición de la formulación (% p/p) para comprimidos del Compuesto A de 25 mg, 110 mg y 160 mg

Material	**Concentración (% p/p)**		
Concentración del comprimido	*25 mg*	*110 mg*	*160 mg*
Intragranular			
[1] Monocitrato monohidrado del Compuesto A	23.8	23.8	23.8
Avicel-DG®*	45.2	45.2	45.2
Crospovidona, NF/EP	9.5	9.5	9.5
Hipromelosa, USP	9.5	9.5	9.5
Bicarbonato de sodio, NF/EP	4.8	4.8	4.8
Sílice coloidal hidrófoba, NF/EP	1.0	1.0	1.0
Estearato de magnesio, NF, fuente vegetal	0.5	0.5	0.5
Intragranular total	99.0	99.0	99.0
Extragranular			
Estearato de magnesio, NF, fuente vegetal	1.0	1.0	1.0
Comprimido de núcleo total	95.2	95.2	95.2
Capa de película Opadry® II rosa	4.8	-	-
Capa de película Opadry® II beige	-	4.8	-

Material	Concentración (% p/p)		
Capa de película Opadry® II púrpura	-	-	4.8
Agua purificada	Eliminado durante el procesamiento	Eliminado durante el procesamiento	Eliminado durante el procesamiento

[1] Calculado como sal monohidrato de monocitrato del Compuesto A y suponiendo un Ensayo del 100%.

*Avicel DG es celulosa microcristalina co-procesada y fosfato de calcio dibásico anhidro

Tabla 13. Componentes y composición de formulaciones de comprimidos de Compuesto A.

Material	**Estándar de calidad**	**Función del componente**	**Concentración del comprimido**		
			25 mg[1]	**110 mg[1]**	**160 mg[1]**
Núcleo del comprimido			Cantidad, mg		
Monocitrato del Compuesto A monohidratado (citrato del Compuesto A)	Propia	Activo	33.4	146.5	213.2
Avicel® DG*	N/A[2]	Relleno	63.7	279.0	406.0
Crospovidona	NF, Ph. EUR	Desintegrante	13.4	58.7	85.4
Hipromelosa	USP, Ph. EUR	Aglutinante	13.4	58.7	85.4

Material	**Estándar de calidad**	**Función del componente**	**Concentración del comprimido**		
			25 mg[1]	**110 mg[1]**	**160 mg[1]**
Bicarbonato de sodio	USP, Ph. EUR	Desintegrante	6.7	29.4	42.7
Sílice coloidal hidrófoba	NF, Ph. EUR	Deslizante	1.3	5.9	8.5
Estearato de magnesio (intragranular)	NF, Ph. EUR	Lubricante	0.7	2.9	4.3
Estearato de magnesio (extragranular)	NF, Ph. EUR	Lubricante	1.3	5.9	8.5
Total			134	587	854
Comprimido recubierto			Cantidad, mg		
Comprimido de núcleo de citrato del Compuesto A.	Propia	Activo	134	587	854
Sistemas de recubrimiento con película completa Opadry® II	N/A[2]	Recubrimiento pelicular	6.7[3] (Opadry® II 85F94190 rosa)	29.4[3] (Opadry® II 85F97253-CN beige)	42.7[3] (Opadry® II 85F90035 púrpura)
Agua purificada	USP[4]	Medio de dispersión	Eliminado[5]	Eliminado[5]	Eliminado[5]

Material	Estándar de calidad	Función del componente	Concentración del comprimido		
			25 mg[1]	110 mg[1]	160 mg[1]
		para el agente de recubrimiento			

[1] se informó como equivalentes de base libre.

[2] Los sistemas completos de recubrimiento de película Avicel® DG y Opadry® II no son compendiales, sin embargo, los componentes cumplen con los requisitos del compendio.

[3] representa un aumento de peso de 5.0%. La suspensión de recubrimiento se prepara como un 15% p/p de sólidos.

[4] Cumple con los requisitos de USP para agua purificada y las especificaciones internas.

[5] Eliminada durante el procesamiento.

*Avicel® DG es celulosa microcristalina co-procesada y fosfato de calcio dibásico anhidro.

N/A= no aplicable; NF = Formulario Nacional; Ph. EUR = Farmacopea Europea; USP = Farmacopea de los Estados Unidos.

Ejemplo 7. Estudio de compatibilidad de excipientes

La primera actividad en el desarrollo de una formulación de comprimido fue la selección de excipientes. El propósito principal del estudio de compatibilidad de excipientes fue evaluar los cambios en sustancias relacionadas, específicamente la impureza A (tiempo de retención relativo [RRT] ~0.98). Estudios previos de estabilidad del principio activo y del producto terminado mostraron que el principal cambio durante la estabilidad era la formación del mismo degradante. Sin embargo, la formación del mismo degradante no es posible en el producto que contiene citrato del Compuesto A, ya que se forma por reacción de la sustancia farmacológica de

sesquifumarato con el doble enlace en ácido fumárico. Un fin secundario del estudio de compatibilidad era evaluar cambios en el ensayo del Compuesto A y las propiedades físicas. Aunque la formación de la Impureza A no es posible para el citrato del Compuesto A, todavía se usaron resultados químicos y físicos del mismo estudio para guiar la selección de excipientes de los comprimidos.

Los excipientes comunes se evaluaron como parte del estudio de compatibilidad de excipientes. La lista de excipientes y relaciones del sesquifumarato del Compuesto A respecto a los excipientes se muestra en la Tabla 14. Las muestras se incubaron encondiciones a largo plazo de 25°C/60% HR, así como en°condiciones aceleradas de 40°C/75% HR. Se retiraron viales individuales para su análisis a las 0, 4, y 8 semanas. Se sometieron a prueba las muestras para determinar el aspecto, ensayo de sesquifumarato del Compuesto A y sustancias relacionadas, difracción de rayos X en polvo (XRPD), y calorimetría diferencial de barrido (DSC) a T=0 y 4 semanas tanto para condiciones a largo plazo como aceleradas, y 8 semanas para condiciones a largo plazo. A las 8 semanas, las muestras de condición acelerada se testaron para el ensayo de sesquifumarato del Compuesto A y sustancias relacionadas sólo. El ensayo y las sustancias relacionadas se analizaron mediante cromatografía líquida de ultra-rendimiento en fase inversa (RP-UPLC), con preparación de muestra ajustada para acomodar pequeñas cantidades de muestra. Los viales de sesquifumarato del Compuesto A solo se usaron como controles.

Tabla 14. Diseño del estudio de compatibilidad de excipientes

Función	**Excipiente**	**Nombre comercial**	**Relaciones de mezcla**
Relleno	Celulosa microcristalina	Avicel® PH-113	1:10
	Celulosa microcristalina	Avicel® PH-101	1:10
	Celulosa	Avicel® DG	1:10

	microcristalina/fosfato dicálcico		
	Manitol	Pearlitol® 200	1:10
	Sorbitol	Neosorb® P300DC	1:10
Aglutinante	Hipromelosa	Methocel™ E5 Premium LV	1:1
	Povidona K30	Kollidon® 30	1:1
	Hidroxipropilcelulosa, poco sustituida	L-HPC LH-B1	1:1
Desintegrante	Glicolato sódico de almidón	Explotab	1:1
	Crospovidona XL	Polyplasdone™ XL	1:1
	Croscarmelosa sódica	AC-Di-Sol®	1:1
	Almidón pregelatinizado	Almidón 1500	1:1
Alcalinizador	Bicarbonate[a] de sodio	N/D	10:1
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	Emcompress® anhidro	10:1
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	Cabina O-Sil	10:1
Lubricante	Estearato de magnesio	Hyqual®	10:1
	Ácido esteárico, Grado 50	Ácido esteárico, Grado 50	10:1

Inicialmente se evaluó el bicarbonato de sodio [a] como un localizador, pero una vez que se cambió la forma de sal al monocitrato monohidratado, se retuvo en la formulación para facilitar la disolución de los comprimidos.

N/A = No aplicable.

i. Relleno

Se evaluaron cinco cargas diferentes en el estudio de compatibilidad de excipientes. No se observaron cambios en el aspecto, XRPD o DSC durante 8 semanas a 25°C/60% HR o 4 semanas a 40°C/75% HR. La muestra de control de sesquifumarato del Compuesto A tenía seis impurezas presentes a niveles bajos al inicio del estudio. Cinco de estos no cambiaron sustancialmente durante el estudio, ya sea en la muestra de control o en las mezclas de excipientes. La Impureza A aumentó tanto en la muestra de control como en las mezclas de excipientes. Esto era de esperar ya que es un degradante para la forma de sal de sesquifumarato así como una impureza del proceso. Se descubrió que la presencia de polioles tales como manitol y sorbitol acelera la formación degradante, y se eliminó la consideración de estos excipientes. Los excipientes de celulosa microcristalina, tales como Avicel® PH 101, Avicel® PH113 y Avicel® DG, no aumentaron la formación de la impureza A.

Los rellenos a base de celulosa microcristalina se identificaron como candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico.

ii. Aglutinante

Se evaluaron tres agentes de unión diferentes en el estudio de compatibilidad de excipientes. No se observaron cambios en el aspecto, XRPD o DSC durante 8 semanas a 25°C/60% HR o 4 semanas a 40°C/75% HR. No se observaron tendencias en el ensayo de sesquifumarato del Compuesto A ni sustancias relacionadas. Los tres aglutinantes fueron candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico.

iii Disgregantes

Se evaluaron cuatro desintegrantes diferentes en el estudio de compatibilidad de excipientes. No se observaron cambios en el aspecto, XRPD o DSC durante 8 semanas a 25°C/60% HR o 4 semanas a 40°C/75% HR. No se observaron tendencias en el ensayo de sesquifumarato del Compuesto A ni sustancias relacionadas.

El almidón pregelatinizado se eliminó de la consideración debido a su especificación de alta pérdida durante el secado (LOD) de 14%, que se consideró un riesgo para la estabilidad del producto farmacológico debido a la posible formación de la impureza A con la sal de sesquifumarato.

El glicolato sódico de almidón, la crospovidona XL y la croscarmelosa sódica fueron candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico.

iv. Alcalinizadores

Se evaluaron dos alcalinizadores diferentes en el estudio de compatibilidad de excipientes. No se observaron cambios en el aspecto, XRPD o DSC durante 8 semanas a 25°C/60% HR o 4 semanas a 40°C/75% HR. No se observaron tendencias en el ensayo de sesquifumarato del Compuesto A ni sustancias relacionadas.

Ambos alcalinizadores fueron candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico para la forma de sal de sesquifumarato. Una vez que se cambió la forma de sal al monocitrato monohidratado, se conservó el bicarbonato de sodio como desintegrante adicional para facilitar la disolución de los comprimidos. La inclusión de bicarbonato de sodio en la formulación de comprimido permitió que el perfil de disolución de los comprimidos coincidiera estrechamente con el perfil de disolución de la cápsula.

v. Abrillantadores y lubricantes

Se evaluaron tres deslizantes y lubricantes diferentes en el estudio de compatibilidad de excipientes. No se observaron cambios en el aspecto, XRPD o DSC durante 8 semanas a 25°C/60% HR o 4 semanas a 40°C/75% HR. No se observaron tendencias en el ensayo de sesquifumarato del Compuesto A ni sustancias relacionadas.

El dióxido de silicio coloidal y ambos lubricantes fueron candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico.

En resumen, se realizó un estudio de compatibilidad de excipientes evaluando diferentes rellenos, aglutinantes, desintegrantes, alcalinizantes, un deslizante y lubricantes en mezclas binarias durante 8 semanas en condiciones

aceleradas y a largo plazo. Se identificaron varios excipientes como candidatos adecuados para la formulación del producto farmacológico del Compuesto A. Aunque la forma de sal de la sustancia farmacológica cambió de sesquifumarato a citrato durante el desarrollo de los comprimidos, los resultados del estudio de compatibilidad de excipientes guiaron la selección de excipientes para comprimidos de citrato del Compuesto A como se analiza a continuación.

Composición de formulación de comprimido de compuesto A.

i. Relleno

La estrategia inicial de la formulación consistió en granular por vía seca (compacto de rodillos) una combinación de la sustancia farmacológica del Compuesto A, celulosa microcristalina, un aglutinante, disgregantes y un lubricante, seguido de lubricación y compresión extragranulares. Los intentos iniciales de compactación por rodillos usando únicamente celulosa microcristalina no tuvieron éxito, pegándose la combinación extensamente a los rodillos. Por lo tanto, se exploró Avicel D® G para reducir las cintas que se adhieren a los rodillos y mejorar el flujo de polvo. Avicel® DG es una combinación de 75% de celulosa microcristalina y 25% de fosfato dicálcico, producida mediante una tecnología de coprocesamiento y secado por pulverización. Avicel® DG está diseñado específicamente para ayudar en los procesos de compactación con rodillos. El fosfato dicálcico se utiliza en comprimidos y cápsulas como diluyente. Los intentos iniciales de compactar con rodillo la sustancia farmacológica del Compuesto A con Avicel® DG fueron exitosos para obtener cintas de calidad aceptable. Por lo tanto, se seleccionó Avicel® DG como relleno/auxiliar de granulación para el producto farmacéutico del Compuesto A.

Se determinó que la cantidad de Avicel® DG era 47.5 % p/p de la mezcla. Al ser un relleno, la cantidad se basó en una concentración final de sustancia farmacológica del 25% (equivalentes de base libre) y concentraciones totales de excipiente restantes del 27.5% en la mezcla.

ii. Aglutinante

Se evaluaron la povidona K30, la hipromelosa y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinantes para la formulación de comprimidos de citrato del Compuesto A. Los estudios de compatibilidad de excipientes mostraron compatibilidad con los tres agentes de unión seleccionados. Tanto la povidona como la hipromelosa produjeron cintas y gránulos aceptables en combinación con Avicel® DG. Se seleccionó la hipromelosa como aglutinante final ya que produjo cintas compactadas con rodillos más densas que dieron como resultado un mejor flujo de la mezcla en la prensa de comprimidos. Está disponible en varios grados que varían en viscosidad y grado de sustitución. Se usó hipromelosa de baja viscosidad en la formulación de comprimido de Compuesto A como aglutinante.

Los experimentos iniciales evaluaron la concentración de hipromelosa de 15% p/p en la combinación. Los comprimidos fabricados tuvieron un tiempo de disgregación de >30 minutos. Esto se atribuyó a una fuerte propiedad de unión de la hipromelosa y, por lo tanto, la concentración se redujo. Una concentración final de 10% p/p de hipromelosa en la combinación se seleccionó basándose en la capacidad de secar la sustancia farmacológica Compuesto A granulada (compacta de rodillos) y obtener cintas de calidad aceptable. Los comprimidos fabricados a partir de una mezcla que contenía hipromelosa 10% p/p tuvieron un tiempo de disgregación < 5 minutos.

iii. Desintegrante

Se seleccionó crospovidona como disgregante basándose en el estudio de compatibilidad de excipientes. Se estudió un intervalo de concentraciones de un 7 a un 15% p/p antes de seleccionar la 10%. Una formulación que contenía sesquifumarato del Compuesto A, Avicel® DG como carga, hipromelosa como aglutinante y crospovidona como disgregante tuvo un perfil de liberación más lento que el deseado. Los comprimidos se disolvieron solo aproximadamente en 40% después de 45 minutos en 900 mL de HCl 0.1 N a una velocidad de paleta de 75 rpm.

Un objetivo importante para desarrollar la formulación de comprimidos era lograr un perfil de disolución comparable in vitro y una exposición similar in vivo al producto farmacéutico en cápsulas de disolución rápida que se utilizó en ensayos clínicos anteriores. Se introdujo bicarbonato de sodio como disgregante adicional para facilitar la disolución de los comprimidos. El bicarbonato de sodio se utiliza generalmente en formulaciones farmacéuticas como fuente de dióxido de carbono en gránulos y comprimidos efervescentes, y para facilitar la desintegración.

La formulación de comprimido con crospovidona 10% p/p y bicarbonato de sodio 10% intragranular mostró liberación de 100% en 10 minutos. Se evaluaron diversos niveles de bicarbonato de sodio (1.0%, 2.5%, 5.0%, y 7.5%) manteniendo al mismo tiempo el nivel de crospovidona constante a 10% p/p en la mezcla. La FIG. 26 muestra los perfiles de disolución comparativos de formulaciones con niveles variables de bicarbonato de sodio. Se finalizó una concentración de 5.0% p/p en la mezcla ya que era la cantidad mínima requerida para obtener un perfil de liberación inmediata. La evaluación inicial de disgregantes y sus niveles se realizó con comprimidos de sesquifumarato del Compuesto A. La elección de los desintegrantes y sus niveles se aprovechó para los comprimidos de citrato del Compuesto A.

Una vez que la forma de sal de la sustancia farmacológica se cambió a sal de citrato, la adición de bicarbonato de sodio se enfrentó retirándola por completo de la formulación. La FIG. 27 muestra un perfil de liberación comparativo de comprimidos con y sin bicarbonato de sodio. Las diferentes formas salinas mostraron perfiles de disolución similares (1% comprimidos de sesquifumarato del Compuesto A tuvieron un perfil de disolución similar a 0% de bicarbonato de sodio en los comprimidos de citrato del Compuesto A durante de 5 a 45 min).

Estos comprimidos tenían una concentración de 250 mg y la cantidad de Avicel DG se ajustó para compensar la ausencia de bicarbonato de sodio. Las tabletas con bicarbonato se disuelven igualmente rápidamente en medios HCl 0.1 N o fosfato pH 6.8. Pero los comprimidos sin bicarbonato tuvieron un perfil de disolución significativamente más lento. Nótese que en cada experimento de

disolución, la velocidad de las paletas se incrementó hasta 250 rpm después de 45 minutos. Esto provocó el gran aumento en el porcentaje disuelto a los 60 minutos para la formulación sin bicarbonato.

Tal como se evidencia, la retirada del bicarbonato de sodio de la formulación ralentizó significativamente la tasa de liberación del fármaco. Por lo tanto, se consideró necesaria la adición de bicarbonato de sodio para que la formulación en comprimidos del Compuesto A tuviera las características de liberación inmediata requeridas.

iv. Deslizante

El dióxido de silicio coloidal hidrófobo se usa comúnmente como agente antiapelmazante o deslizante. El grado hidrófobo absorbe menos humedad y ayuda a mejorar las propiedades de flujo de polvo.

Se añadió sílice coloidal hidrófoba a la formulación para mejorar el flujo. La mezcla y molienda del citrato del Compuesto A con sílice coloidal hidrófoba 1% mejoró el flujo y el proceso de compresión sin afectar negativamente a ninguna de las características de los comprimidos. La selección de la concentración de 1% p/p se basó en la experiencia previa con sustancias farmacológicas que tenían malas propiedades de flujo.

v. Lubricante

Los comprimidos normalmente requieren lubricante para evitar que se peguen a superficies tales como rodillos y punzones. Se evaluó el estearato de magnesio y se añadió tanto intra como extragranularmente. Se consideró necesaria la adición de estearato de magnesio intragranular (0.5%) para facilitar la compactación por rodillo y evitar daños a los rodillos de compactación. Se evaluó una mayor cantidad de estearato de magnesio intragranular (1.0%) pero disminuyó la tasa de liberación del fármaco de los comprimidos. Por lo tanto, se finalizó una concentración de 0.5% estearato de magnesio intragranular. También se añadió estearato de magnesio extragranularmente (1.0%) para proporcionar lubricación y facilitar el flujo de la mezcla y la compresión.

vi. Capa de película

Los comprimidos de Compuesto A se recubrieron con película para enmascarar el sabor y permitir la diferenciación del producto. Los sistemas de recubrimiento de película completa Opadry® II son plataformas de sistemas de recubrimiento de película de liberación inmediata a base de alcohol polivinílico (PVA) acuosos. Estos son recubrimientos peliculares independientes del pH, solubles en agua, que permiten la desintegración inmediata para una liberación rápida del principio activo. Los sistemas de recubrimiento de película completa Opadry® II no se incluyeron en el estudio de compatibilidad de excipientes. Sin embargo, los estudios de estabilidad en lotes de desarrollo múltiple y buenas prácticas de fabricación (GMP) demuestran la estabilidad de los comprimidos fabricados con recubrimientos de película Opadry® II y establecen la vida útil del producto farmacéutico en múltiples condiciones de almacenamiento.

Se utilizó Opadry® II con colores rosa, beige y púrpura para los comprimidos 25 mg, 110 mg y 160 mg, respectivamente. Los comprimidos se recubrieron con un aumento de peso de 3%, 5%, y 7% para evaluar el efecto del nivel de recubrimiento sobre la liberación del fármaco. También se inspeccionó el aspecto visual y la uniformidad del recubrimiento de los comprimidos. A nivel de recubrimiento de 3%, la superficie del comprimido mostró defectos visibles y no era lisa. En 5% y 7% los comprimidos parecían tener una distribución de color uniforme, menos defectos visibles y una superficie general lisa. El nivel de recubrimiento de 5% frente a 7% no tuvo ningún efecto significativo sobre la liberación del fármaco con la liberación de 100% en 10 minutos para los niveles de recubrimiento de aumento de peso de 3%, 5%, o 7%. La Fig. 28 muestra el perfil de liberación comparativo de comprimidos de núcleo de 160 mg (no recubiertos) y comprimidos recubiertos a un nivel de recubrimiento del 3%, 5% y 7%. Se observaron observaciones similares con las fortalezas de 110 mg y 25 mg. Basándose en estos datos, se seleccionó una ganancia de peso de 5% para el recubrimiento con película de los comprimidos del Compuesto A.

En resumen, se desarrolló una formulación de comprimido que contenía Avicel® DG, sílice coloidal hidrófoba, hipromelosa, crospovidona, bicarbonato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos se recubrieron con película con un sistema de recubrimiento Opadry II®. La composición de comprimidos del Compuesto A fabricados usando la forma de sal de citrato del Compuesto A se proporciona en las Tablas 12 y 13.

Conclusión

Se evaluó el impacto del cambio de sal y forma de dosis en la disolución del producto farmacéutico. El producto farmacológico de la cápsula de sesquifumarato del Compuesto A, 25 mg y 113 mg son cápsulas de liberación inmediata. Las cápsulas 25 mg se fabricaron utilizando® un equipo Xcelodose 120. Las cápsulas de 113 mg se fabricaron utilizando un proceso semimanual con un equipo MF-30. El producto farmacológico de los comprimidos de citrato del Compuesto A se fabrica con concentraciones de 25 mg, 110 mg y 160 mg. El proceso y el equipo utilizados para la mezcla, compactación con rodillo, compresión y recubrimiento pelicular de la ingeniería (no GMP) y los lotes GMP son representativos de la fabricación de comprimidos comerciales propuesta.

Se recogieron los perfiles de disolución para los comprimidos de liberación inmediata del citrato del Compuesto A y las cápsulas de liberación inmediata de sesquifumarato del Compuesto A. Ambas formas salinas del Compuesto A fueron rápidas, disolviéndose todo el fármaco durante 15 minutos, como se muestra en la FIG. 29. Estos datos son coherentes con la alta solubilidad de ambas formas de sal de la sustancia farmacéutica.

La exposición de las cápsulas de sesquifumarato del Compuesto A se comparó con comprimidos de citrato del Compuesto A y con la solución oral de sesquifumarato del Compuesto A en un estudio farmacocinético en perros cruzado. La evaluación de las propiedades farmacocinéticas (Cmáx, AUC0-t y AUCinf) del comprimido en comparación con la cápsula mostró que los tres parámetros eran comparables.

Se demostró que las formas del producto farmacéutico en forma de cápsula, comprimido y solución oral tienen una farmacocinética similar en seres humanos basándose en la alta solubilidad del Compuesto A, perfiles de disolución in vitro similares y bioequivalencia en un estudio farmacocinético en perros. Los datos de la exposición humana recopilados demuestran una exposición similar a partir de las cápsulas y los comprimidos del Compuesto A.

Ejemplo 8. Proceso de fabricación de comprimidos

Los comprimidos de compuesto A se fabrican utilizando los ingredientes farmacéuticos comunes sílice coloidal hidrófoba, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, hipromelosa, crospovidona, bicarbonato de sodio y estearato de magnesio. El proceso consiste en seis pasos: Mezcla previa, mezcla y lubricación intragranular, compactación y molienda con rodillos, lubricación extragranular, compresión y recubrimiento. El proceso de fabricación ha producido de manera consistente un producto de tableta que cumple con todos los atributos de calidad del producto.

Los lotes se envasaron en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) que contenían 30 comprimidos, desecante de sílice y espiral de poliéster. Los resultados de estabilidad son coherentes con el cumplimiento de los criterios QTPP.

El proceso de fabricación de comprimidos se muestra en la FIG. 30.

El proceso para preparar el comprimido tiene cinco etapas. El propósito de cada etapa se describe a continuación.

- Etapa 1: El API se mezcla con sílice coloidal hidrófoba para revisarla parcialmente y proporcionar cierta mejora en las propiedades de flujo.
- Etapa 2: Se requiere compactación por rodillos para aumentar la densidad aparente. El API es de baja densidad y se necesita un incremento para permitir que la mezcla encaje en las matrices de comprimidos.
- Etapa 3: El estearato de magnesio se añade extragranularmente como un lubricante.
- Etapa 4: Compresión para lograr las fortalezas requeridas.

- Etapa 5: Se aplica un recubrimiento de película cosmética con fines de diferenciación de color.

Dispensación, molienda, y mezclado intragranular

Sustancia farmacológica del Compuesto A (sal de citrato, por ejemplo, La Forma A) y la sílice coloidal hidrófoba se mezclan en una mezcladora como una premezcla y se hacen pasar a través de un comil. La premezcla se mezcla entonces con Avicel DG, hipromelosa, crospovidona y bicarbonato de sodio en una mezcladora. A continuación, se añade estearato de magnesio intragranular y se mezcla para generar la mezcla intragranular.

Compactación con rodillos, molienda y mezcla final

La mezcla intragranular se procesa mediante un compactador de rodillos y se muele. Los gránulos molidos resultantes se mezclan con el estearato de magnesio extragranular en una mezcladora para generar la mezcla final. Las muestras se toman y se analizan para determinar la uniformidad de la mezcla de acuerdo con los procedimientos establecidos.

Compresión

La mezcla final se comprime en forma de comprimidos utilizando una prensa para comprimidos Fette equipada con los punzones adecuados para comprimidos. En la Tabla 15 se muestran los pesos y la dureza objetivo de los comprimidos.

Tabla 15. Peso objetivo y dureza del comprimido

Concentración (mg)	**Peso objetivo individual (mg)**	**Peso objetivo promedio (mg)**	**Dureza objetivo (kp), individual y promedio**
25	134.0 mg ± 7%	134.0 mg ± 5%	8.0
110	587.0 mg ± 7%	587.0 mg ± 5%	15.0
160	854.0 mg ± 7%	854.0 mg ± 5%	20.0

Se toman muestras de los comprimidos a intervalos y se evalúan para determinar su aspecto, peso, grosor y dureza. Se toman muestras de los comprimidos al principio, a la mitad y al final del proceso de compresión para determinar su disgregación y friabilidad.

Los comprimidos se despolvorean después de la compresión y se pasan a través de un detector de metales. Se toman muestras de los comprimidos para inspección AQL y se evalúan según el procedimiento establecido.

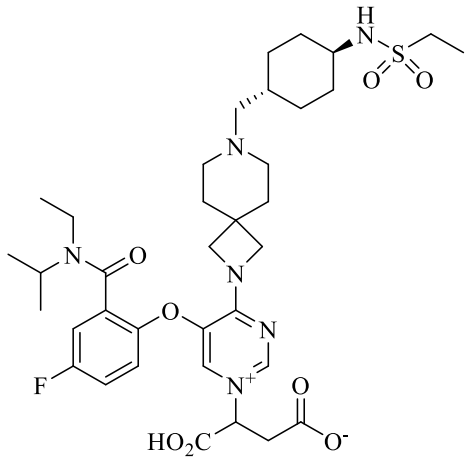
Recubrimiento pelicular

Los comprimidos se recubren sobre un equipo para recubrimiento O'Hara utilizando los materiales Opadry II adecuados enumerados en las Tablas 8-10. Los comprimidos se recubren hasta un aumento de peso de aproximadamente 5.0%. Se muestrean comprimidos recubiertos para inspección AQL y se ensayan según el procedimiento establecido.

La disolución fue una característica clave ya que los comprimidos se diseñaron para reemplazar las cápsulas. El método de disolución de los comprimidos utiliza medios pH 6.8, donde el fármaco tiene la solubilidad más baja. También utiliza la velocidad de paleta recomendada más lenta de 50 rpm y el volumen de medios más bajo de 500 mL. La FIG. 31 presenta una superposición de los perfiles de disolución de comprimidos de monocitrato monohidratado del Compuesto A recubiertos con 25, 110, y 160 mg en comparación con las cápsulas de sesquifumarato del Compuesto A en 113 mg. Los comprimidos eran de lotes de ingeniería, fabricados a escala de 30,000 unidades usando equipo GMP. La disolución de los comprimidos se realizó usando las condiciones del método previstas de los medios pH 6.8 y una velocidad de paleta de 50 rpm. Se evaluó la disolución de la cápsula en el mismo medio pero utilizando una velocidad de paleta ligeramente diferente. Tanto los comprimidos como las cápsulas cumplen la definición de "disolución muy rápida", es decir, más de 85% disuelto en 15 minutos.

Ejemplo 9. Características superiores al monohidrato del Compuesto A frente a la forma de fumarato de sesión

El sesquifumarato del Compuesto A se somete a una degradación química donde el fumarato reacciona con la impureza A que forma el anillo de pirimidina. La estructura de la impureza A es:



Impureza A

Aunque esta ruta de degradación está más acelerada en solución, también se observó en el API sólido. La formación de la impureza A fue la razón por la que el API de sesquifumarato del Compuesto A y el producto farmacéutico se almacenaron a temperaturas refrigeradas. El contraión de citrato, debido a la falta de un doble enlace carbono-carbono, no puede formar este tipo de aducto con el Compuesto A. Los estudios de estabilidad de la solución en condiciones aceleradas confirmaron la ausencia del mismo tipo de degradación (FIG. 32).

Además, el sesquifumarato del Compuesto A tiene una gran propensión a formar solvatos con disolventes orgánicos. La dosis diaria relativamente alta y el componente pediátrico de la población de pacientes significaban que una forma solvatada no sería aceptable. Con el fin de aislar una forma no solvatada de la sal de tipo sesquifumarato, el proceso de producción requirió precipitar en primer lugar la sal de etanolato de sesquifumarato en una mezcla de etanol:agua y a continuación suspender en acetona. La acetona fue el único disolvente orgánico que se pudo utilizar en una configuración de fabricación que se pudo eliminar durante el secado para obtener la forma de sesquifumarato no solvatada. Este proceso de fabricación requirió múltiples etapas y dio como resultado rendimientos disminuidos (pérdidas durante la suspensión de acetona). La sal de monohidrato de monocitrato se aísla directamente de etanol:agua, no se requiere ninguna etapa de suspensión.

Ejemplo 10. Efecto de la adición de bicarbonato a la formulación

En este estudio, se evalúa el efecto de la salida del bicarbonato en la formulación. Se preparan formulaciones que tienen las composiciones en la Tabla 16. Se añade Avicel DG adicional a la formulación sin bicarbonato para compensar la diferencia.

La comparación de los perfiles de disolución para las formulaciones con y sin bicarbonato se proporciona en la FIG. 33. La eliminación del bicarbonato da como resultado una disolución significativamente más lenta.

Tabla 16. Formulaciones de comprimidos de 250 mg fabricados con y sin bicarbonato

Ingredientes	**% p/p o Mg/comprimido para la formulación con bicarbonato**		**% P/p o mg/tabulador para la formulación, SIN bicarbonato**	
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	33.8 %	334.22[1]	33.8 %	334.22[1]
Avicel DG (Celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico)	39.8 %	390.78	44.5 %	440.78
CROSPOVIDONA, USP, EP, JP (Polyplasdone™XL-10)	10.0 %	100.00	10.0 %	100.00
Hidroxipropil metilcelulosa USP, EP, JP (Metocel E50 Premium LV)	10.0 %	100.00	10.0 %	100.00

Ingredientes	% p/p o Mg/comprimido para la formulación con bicarbonato		% P/p o mg/tabulador para la formulación, SIN bicarbonato	
Bicarbonato de sodio BP, JP, USP, Ph. EUR	5.0 %	50.00	Ninguno	Ninguno
Dióxido de silicio, USP/NF, Ph. EUR (Aerosil R972)	1.0 %	10.00	1.0 %	10.00
Estearato de magnesio, fuente vegetal, NF-GenAR®, BP, EP, JP (Hyqual®)	0.5 %	5.00	0.5 %	5.00
Estearato de magnesio, fuente vegetal, NF-GenAR®, BP, EP, JP (Hyqual®)	1.00 %	10.00	1.00 %	10.00

[1]El factor de corrección de la base libre es = Ensayo porcentual en peso * (PM de base libre) / (PM de monocitrato[2]) = 97.6% * 630.82/822.93 = 0.748

(base 250 mg /factor de corrección 0.748) =sal 334.22 mg

La Tabla 17 compara la formulación utilizada para evaluar el efecto del bicarbonato con la formulación final del núcleo del Compuesto A. La formulación final requirió menos principio activo para lograr propiedades de flujo adecuadas. La cantidad de Avicel DG se aumentó en consecuencia.

Tabla 17. Comparación de la formulación de 250 mg con la formulación del núcleo de comprimido del Compuesto A final

Ingredientes	**% P/p para la formulación de comprimido de 250 mg CON bicarbonato**	**% P/p para la formulación de comprimido de 250 mg, SIN bicarbonato**	**Formulación final del núcleo de comprimido del Compuesto A, % p/p**
Monocitrato monohidratado del Compuesto A	33.8 %	33.8 %	25.0 %
Avicel DG (Celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico)	39.8 %	44.5 %	47.5 %
CROSPOVIDON A, USP, EP, JP (Polyplasdone™ XL-10)	10.0 %	10.0 %	10.0 %
Hidroxipropil metilcelulosa USP, EP, JP (Metocel E50 Premium LV)	10.0 %	10.0 %	10.0 %
Bicarbonato de sodio BP, JP, USP, Ph. EUR	5.0 %	Ninguno	5.0 %
Dióxido de silicio, USP/NF, Ph.	1.0 %	1.0 %	1.0 %

Ingredientes	% P/p para la formulación de comprimido de 250 mg CON bicarbonato	% P/p para la formulación de comprimido de 250 mg, SIN bicarbonato	Formulación final del núcleo de comprimido del Compuesto A, % p/p
EUR (Aerosil R972)			
Estearato de magnesio intragranular, fuente vegetal, NF-GenAR®, BP, EP, JP (Hyqual®)	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Estearato de magnesio extragranular, fuente vegetal, NF-GenAR,®BP, EP, JP (Hyqual®)	1.00 %	1.00 %	1.00 %

(Nota: Es posible que las columnas no suman exactamente 100.0% debido al redondeo)

Ejemplo 11. Desarrollo de formulaciones líquidas (es decir, formulaciones de soluciones)

Se desarrolló una forma farmacéutica alternativa, una solución oral, para adultos y niños incapaces de tragar una forma farmacéutica sólida. La población de pacientes diana abarca niños muy pequeños y requeriría una dosificación basada en el área de superficie corporal o peso. Basándose en este requisito y la alta solubilidad del compuesto A en todo el intervalo de pH fisiológico, se seleccionó una disolución oral como la forma de dosificación alternativa. La composición de tres formulaciones líquidas se muestra en la Tabla 18.

Desarrollo de la formulación

La primera formulación de la solución oral desarrollada utilizó la forma de sal de sesquifumarato se designó F1. A continuación, la composición de la formulación se modificó eliminando el sabor a la uva y ajustando las concentraciones de los conservantes. Esta formulación se designó como F2. Durante el desarrollo clínico, la forma de sal de la sustancia farmacológica se cambió de la sal de sesquifumarato a la sal de monocitrato monohidratado. Este cambio se realizó para garantizar un producto farmacéutico más robusto y escalable, con mayor estabilidad. Esta formulación se designó como F3.

Tabla 18. Composición de las formulaciones de soluciones orales que comprenden el Compuesto A.

Material	Estándar de calidad	Componente Función	Designación de la composición		
			F1	F2	F3
Forma de la sal del Compuesto A	-	-	Sesquifumarato	Sesquifumarato	Citrato
Forma de la sal del Compuesto A (% p/p)	-	-	6.19 sat. (50 mg/mL Equivalentes de base libre)[a]	6.19 sat. (50 mg/mL Equivalentes de base libre)[a]	5.18 (40 mg/mL de equivalentes de base libre)[b]
Ácido cítrico, anhidro (% p/p)	USP, Ph. EUR	Agente tamponante	0.38	0.38	0.38

Advantame (% p/p)	Calidad del fabricante	Endulzante	0.07	0.07	0.07
Metilparabeno sódico (%p/p)	NF, Ph. EUR	Conservante	0.1	0.18	0.10
Sorbato de potasio (% p/p)	NF, Ph. EUR	Conservante	0.1	0.20	0.10
Cloruro de sodio (% p/p)	USP, Ph. EUR	Enmascaramiento del sabor	1.0	1.0	1.0
Bicarbonato de sodio (% p/p)	USP, Ph. EUR	Agente tamponante	1.6	1.6	N/D
Aroma de uva (% p/p)	GRAS[c, d]	Sabor	1.0	N/D	1.0
Hidróxido de sodio	NF, Ph. EUR	Ajustador de pH [e]	Ajustado a pH 6.5	Ajustado a pH 6.0	Ajustado a pH 3.0
Ácido clorhídrico	NF, Ph. EUR	Ajustador de pH [e]			
Agua purificada	USP, Ph. EUR	Vehículo	C.S. hasta 100%	C.S. hasta 100%	C.S. hasta 100%

[a]base libre de 50 mg/mL de API es equivalente a 63.80 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03 g/ml. Una concentración de 50 mg/mL de base libre es, por lo tanto, equivalente a 48.5 mg/g de base libre o 61.9 mg/g de sal de sesquifumarato.

[b] El 40 mg/mL de la base libre del API es equivalente a 53.32 mg/mL de la forma de sal del API. La gravedad específica de la formulación final es 1.03. Por lo tanto, una concentración de 40 mg/mL de base libre es equivalente a 38.8 mg/g (40 mg/mL/1.03) de base libre o 51.8 mg/g de forma de sal de citrato.

[c] Todos los ingredientes saborizantes contenidos en 856.0196U de sabor a uva artificial de FONA están aprobados para su uso en una regulación de la Administración de Alimentos y Medicamentos o se enumeran como generalmente reconocidos como seguros en la lista FEMA GRAS. Se utiliza propilenglicol como disolvente.

[d] Todos los ingredientes de sabor contenidos en el sabor de Kerry Grape Nat/Art 20591717 están aprobados para su uso en una regulación de la Administración de Alimentos y Medicamentos o se enumeran como reconocidos generalmente como seguros en la lista FEMA GRAS.

[e] para el ajuste del pH según sea necesario.

API = ingrediente farmacéutico activo; FEMA = Asociación de Fabricantes de Sabor y Extracto; GRAS = Generalmente Reconocido como Seguro; N/A = No aplicable; NF = Formulario Nacional; Ph. EUR = Farmacopea Europea; Q.S. = Cuantum suficiente; USP = Farmacopea de los Estados Unidos

i. Perfil de producto objetivo de calidad

El perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) de la solución oral del Compuesto A se muestra en la Tabla 19. Los requisitos clave incluyen:

(a) Concentración del Compuesto A: El volumen de administración no debe ser superior a (NMD) 5 mL por dosis para pacientes pediátricos,

(b) aceptación organoléptica: la composición debe enmascarar el sabor de la sustancia farmacológica amarga lo suficiente como para garantizar su aceptación,

(c) proceso de fabricación: garantizar un proceso de fabricación escalable para mantener un suministro comercial adecuado, y

(d) estabilidad: el producto terminado final debe ser química y físicamente compatible y estable durante el almacenamiento a granel, la distribución y la duración de la vida útil del producto.

Tabla 19. QTPP para la solución oral de compuesto A.

Elementos QTPP	**Objetivo**
Vía de administración	Oral
Principio activo	Citrato del Compuesto A.
Forma de dosificación	Solución oral
Concentración de la dosis	Intensidad para permitir el volumen de dosis NMD 5 mL
Especificaciones (cumplen con los criterios)	Apariencia, pH, identificación, ensayo, impureza, contenido de conservante, pruebas de eficacia antimicrobiana
Estabilidad	Vida útil de al menos 2 años en condiciones de refrigeración (2°C-8°C)
Embalaje	Botellas

Selección de edulcorante

La sustancia farmacológica del Compuesto A tiene un fuerte sabor amargo con un regusto persistente. Para lograr los probables niveles de dosis necesarios, la concentración de la solución sería decenas de mg/ml. Fue necesario agregar edulcorante para preparar una solución oral agradable al paladar, especialmente

para los niños. Durante el desarrollo de formulación de la formulación F1, se evaluaron soluciones de la sustancia farmacológica de sesquifumarato del compuesto A en agua con múltiples edulcorantes de origen natural (tabla 20), pero no fueron apetecibles.

Tabla 20. Evaluación inicial del edulcorante

Muestra	**Edulcorante (% p/v)**	**Observación**
1	sacarosa 65%	Sabor amargo
2	fructosa 20%, sacarosa 30%	Sabor amargo
3	glicerina 20%, sucralosa 0.05%	Sabor amargo
4	sorbitol 20%, sacarosa 30%	Sabor amargo
5	sacarosa 40%, sucralosa 0.05%	Sabor amargo
6	sorbitol 20%, sucralosa 0.05%	Sabor amargo

Dado que los edulcorantes de origen natural y la sucralosa no tuvieron éxito en enmascarar el sabor amargo, se evaluaron edulcorantes de alta intensidad, el aspecto y el neotamo. Esta evaluación se realizó simultáneamente con la selección del saborizante. Advantame a 0.05% p/v o 0.09% p/v en una formulación que contenía sabor a uva fue capaz de enmascarar el sabor amargo. Se eligió una concentración de aspecto final de 0.07% p/v para la formulación F1 y se mantuvo para las formulaciones F2 y F3. La solubilidad acuosa máxima de advantame es 0.09% p/v. Se eligió una concentración de 0.07% p/v para asegurar un enmascaramiento adecuado del sabor mientras se mantenía por debajo de su límite de solubilidad.

La Tabla 21 presenta las exposiciones a los efectos beneficiosos calculadas para varios niños de edad y dosis contra los límites de ingesta diaria (ADI) aceptables de la FDA de 32.8 mg/kg.

Tabla 21. Exposiciones calculadas de Advantame con respecto a la edad y la dosis

Edad (años)	Estimado Peso (kg)	Estimado BSA (m^2)	Dosis (Mg/m^2)	Dosis única Volumen (mL)	Advantame Exposición según Dosis (mg)	FDA ADI (mg)	% de FDA ADI para Dosificación BID
0.08	3	0.25	65	0.41	0.28	98.40	0.58
0.08	3	0.25	95	0.59	0.42	98.40	0.84
0.08	3	0.25	160	1.00	0.70	98.40	1.42
1	9.5	0.47	65	0.76	0.53	311.60	0.34
1	9.5	0.47	95	1.12	0.78	311.60	0.50
1	9.5	0.47	160	1.88	1.32	311.60	0.84
6	20	0.79	65	1.28	0.90	656.00	0.27
6	20	0.79	95	1.88	1.31	656.00	0.40
6	20	0.79	160	3.16	2.21	656.00	0.67
12	42	1.3	65	2.11	1.48	1377.60	0.21
12	42	1.3	95	3.09	2.16	1377.60	0.31
12	42	1.3	160	5.20	3.64	1377.60	0.53
18	56	1.6	65	2.60	1.82	1836.80	0.20
18	56	1.6	95	3.80	2.66	1836.80	0.29

18	56	1.6	160	6.40	4.48	1836.80	0.49

Peso estimado de CDC, Centro Nacional de Estadísticas de Salud y Gráficos de Crecimiento. Se usó el peso de las hembras para proporcionar los cálculos de exposición máximos. BSA estimada del Grupo Children's Cancer y Leukemia (www.cclg.org.uk).

ADI = ingesta diaria aceptable; BID = dos veces al día; BSA = área de superficie corporal; CDC = centro para el control y prevención de enfermedades; FDA = administración de alimentos y fármacos.

iii. Selección del saborizante

Durante el desarrollo de la formulación de la formulación F1, además del edulcorante, se evaluaron múltiples agentes saborizantes en cuanto a su compatibilidad y su capacidad para enmascarar el sabor amargo. Las muestras se formularon a 50 mg/ml de Compuesto A usando sorbitol 20% y sucralosa 0.05%. En ese momento, esta fue la combinación de edulcorantes identificada como la mejor capaz de enmascarar el sabor. Las formulaciones se prepararon mediante la adición de sorbitol y sucralosa, seguido de agentes aromatizantes. A continuación, se añadió sesquifumarato del Compuesto A y se ajustó el pH hasta 6.0 mediante la adición lenta de hidróxido de sodio. Finalmente, se ajustaron las formulaciones con agua hasta el volumen apropiado. La Tabla 22 muestra que todos los aromatizantes tenían algo de incompatibilidad con el método de formulación o preparación. Sin embargo, el sabor a uva se identificó como el mejor para el enmascaramiento del sabor.

Tabla 22. Primer estudio de aromatizantes

Muestra	**Edulcorantes**[a]	**Saborizantes**	**Cantidad (% p/v)**	**Observaciones**
1	A	Chicle, menta	0.5, 0.5	Los saborizantes formaron una ligera emulsión,

				sabor amargo
2	A	Chocolate, menta	0.5, 0.5	Separación de fases después del ajuste a. PH 6.0, Sabor amargo
3	A	Chicle, Vanillina, Glicina	0.5, 1.0, 1.0	La vanillina cristalizó en reposo, sabor amargo
4	A	Chocolate, Vanillina	1.0, 1.0	Separación de fases después del ajuste a. PH 6.0, Sabor amargo
5	A	Chocolate, Vanillina, Menta	1.0, 1.0, 0.5	Separación de fases después del ajuste a. PH 6.0, Sabor amargo
6	A	Chocolate, Vanillina, Mentol	1.0, 1.0, 0.04	Separación de fases después del ajuste a. PH 6.0, Sabor amargo
7	A	Uva artificial (Espectro químico G1427, líquido púrpura)	1.0	Cierta precipitación del sabor a uva Durante el ajuste del pH hasta 6.0 (negro partículas). Uva exitosa en disminuir el sabor inicial, pero amargo el regusto siguió estando presente.

[A] = 20% p/p de sorbitol y 0.05% p/v de sucralosa.

Se realizó un segundo estudio de evaluación del aroma. Este estudio se centró en los sabores a uva y chocolate/vainillina y utilizó el principio de equilibrio del sabor para enmascarar el amargor. La hipótesis fue que una combinación de

sabores dulces, ácidos y salados podría ayudar a reducir la percepción del amargor. La sal sesquifumarato del Compuesto A estaba usándose en ese momento, y se notifica que el fumarato tiene un sabor ácido. Las formulaciones evaluadas en el segundo estudio utilizaron la ventaja como edulcorante y cloruro de sodio para un sabor salado (Tabla 23). Las formulaciones se prepararon disolviendo edulcorante y otros excipientes en agua. Luego se agregó sesquifumarato del Compuesto A y el pH se ajustó a 6.0 mediante adición lenta de hidróxido de sodio. Finalmente, se ajustaron las formulaciones con agua hasta el volumen apropiado.

En base a este estudio, se seleccionó una formulación que utiliza advantame como edulcorante, uva como sabor y sabor salado proporcionada por el cloruro de sodio. Se eligió una concentración favorable de 0.07% p/v, para garantizar una palatabilidad adecuada incluso en niños pequeños. También se añadió cloruro de sodio a 1.0% p/p a la formulación de F1 para ayudar a enmascarar el sabor de la sustancia farmacológica amarga, y se mantuvo la misma concentración en las formulaciones de F2 y F3.

Tabla 23. Segundo estudio de aromatizantes

Muestra	Edulcorantes	Saborizantes[c]	Cantidad (% p/v)	Observaciones
9	B[a]	Uva[b]	1.0	Sabor inicial enmascarado, permaneció regusto
10	B[a]	Uva, NaCl	1.0, 1.0	Enmascaramiento aceptable del regusto inicial y del regusto
11	B[a]	Chocolate, Vanillina	0.8, 0.8	Menos efectivo que la uva para enmascarar el sabor
12	B[a]	Chocolate, Vanillina, NaCl	0.8, 0.8, 1.0	Se observó cierta separación de fases

				durante el ajuste del pH. Menos efectivo que la uva para enmascarar el sabor
13	C[c]	Uva, NaCl	1.0, 1.0	Enmascaramiento aceptable del regusto inicial y del regusto

[a] 0.05% p/v advantame.

Sabor a uva [b] de Spectrum Chemicals (G1427), líquido de color púrpura oscuro.

[c] 0.09% p/v advantame.

Se observó que el aromatizante de uva púrpura utilizado precipitaba durante el ajuste del pH. Por lo tanto, el sabor de uva Spectrum Chemicals se reemplazó por un sabor de uva artificial incoloro, con absorbancia ultravioleta (UV) mínima a nula, de FONA International (producto 856.0196U). Era deseable una absorbancia UV mínima o carente de ella, ya que no interferiría con la evaluación de si se formaba algún degradante durante el almacenamiento. El sabor a uva FONA no mostró ninguna precipitación durante la preparación y proporcionó un enmascaramiento del sabor igualmente bueno. Se seleccionó una combinación de ventajosamente como edulcorante, sabor a uva FONA (producto 856.0196U) y cloruro de sodio que proporciona sabor salado para enmascarar el sabor del sabor al Compuesto A en la formulación F1.

También se evaluó una formulación que contenía amenaza y cloruro de sodio, pero no se evaluó sabor a uva y se consideró aceptable, que es la base para la solución oral de F2. La formulación F1 cumplió con los criterios de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <51> para la evaluación de la eficacia conservante, pero no cumplió con la Farmacopea Europea (Ph. EUR.) 5.1.3 Criterios del día 14. Se deseaba una formulación oral adecuada para su uso en los sitios de ensayos clínicos europeos y se logró mediante el cambio mínimo de disminución del pH de 6.5 a 6.0 y eliminación del aroma a uva. Esta segunda formulación se designó como F2.

Después de que la forma de sal del Compuesto A fuera cambiada de sesquifumarato a citrato, los esfuerzos de la reformulación evaluaron adicionalmente el sabor y la aceptación organoléptica. El citrato del Compuesto A también tuvo un sabor amargo, similar al de la sal de fumarato sesquifumarato. Se evaluaron un sabor a uva sólido y líquido, así como un sabor a bayas mixto para la formulación F3. La Tabla 24 muestra observaciones clave del estudio de evaluación del sabor. Todas las formulaciones pH 3.0 fueron transparentes y tuvieron ≥ 98% recuperaciones para conservantes así como para el Compuesto A. Ambos sabores de uva fueron igualmente eficaces en ayudar a la máscara del sabor. Se seleccionó el sabor a uva sólido para permitir una fácil manipulación y dispensación durante la fabricación.

Tabla 24. Tercer estudio de aromatizantes

Muestra	Edulcorante[a]	Sabor	Cantidad (% p/v)	PH	Observaciones
1	A	Uva en polvo [b]	1.0	3.0, 5.5	Las formulaciones de pH 3.0 eran transparentes mientras que las formulaciones de pH 5.5 mostraron pocas partículas pequeñas. Enmascaramiento aceptable del regusto inicial y del regusto
2	A	Uva líquida [c]	1.0	3.0, 5.5	Las formulaciones de pH 3.0 eran transparentes mientras que las formulaciones de pH 5.5 mostraron

					pocas partículas pequeñas. Enmascaramiento aceptable del regusto inicial y del regusto
3	A	Baya mixta [d]	1.0	3.0, 5.5	Las formulaciones de pH 3.0 eran transparentes mientras que las formulaciones de pH 5.5 mostraron pocas partículas pequeñas. Menos efectivo que la uva para enmascarar el sabor

[a] A = 0.07% p/v de advantame.

[b] Sabor a uva Kerry 20591717.

[c] Sabor de uva Sensient 1116859.

[d] Sabor a frutos rojos mixtos Sensient SN2000015236.

Para la solución oral del Compuesto A se seleccionó una formulación pH 3.0 que utiliza advantame como edulcorante, uva Kerry como sabor y sabor salado proporcionada por el cloruro de sodio.

iv. Selección del agente tamponante

Durante el desarrollo de la formulación de F1, se identificó el pH óptimo entre pH 6.0 y 7.0. El ácido cítrico (pKa más alto de 6.4) se seleccionó como un tampón farmacéuticamente aceptable capaz de tamponar fuertemente la formulación al pH deseado de 6.5. Se utilizó ácido cítrico para proporcionar un pH ácido durante la adición de ventajas, fomentando su disolución más rápida. Se seleccionó una concentración de citrato 20 mM para proteger contra el cambio de pH durante el almacenamiento a largo plazo.

La formulación final de F1 también contiene bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio. Estos son necesarios para lograr el pH deseado de 6.5. El sesquifumarato del Compuesto A contiene 3 moléculas de fumarato por cada 2 moléculas de principio activo, conduciendo a una concentración de fumarato de 119 mM en una disolución de 50 mg/mL de Compuesto A en agua y un pH de aproximadamente 3.5. El citrato del Compuesto A cumple la definición USP de soluble en todo el intervalo de pH fisiológico de 1.2 a 6.8, pero tiene una mayor solubilidad tanto en el extremo ácido como neutro del intervalo. Durante el desarrollo de la formulación se observó que una combinación de citrato/ácido cítrico no podía superar el pH bajo provocado por el contraión del fumarato. Durante el desarrollo temprano de la formulación, el pH se ajustó utilizando hidróxido de sodio. Las regiones localizadas de pH alto alrededor de las gotitas de hidróxido de sodio podrían promover la degradación inducida por la base, por lo que se exploró un método alternativo de ajuste del pH.

Se seleccionó bicarbonato de sodio como un medio para neutralizar el ácido fumárico sin requerir la adición de grandes cantidades de hidróxido de sodio. Se añade bicarbonato de sodio a la formulación a una concentración de 1.6% p/v antes de la adición del sesquifumarato del Compuesto A. Cuando se agrega el sesquifumarato del Compuesto A, el bicarbonato reacciona con los iones de hidrógeno para formar ácido carbónico, el cual se degrada a dióxido de carbono y agua. Esto neutraliza la mayor parte del ácido, llevando a un pH de aproximadamente 6.0.

Para la formulación de F1, se añade entonces hidróxido de sodio para lograr el pH final de 6.5. Los estudios de formulación a pequeña escala mostraron que sería difícil lograr de forma reproducible un pH de 6.5 ± 0.2 con solo la adición de bicarbonato. Por lo tanto, después se agrega hidróxido de sodio para completar el ajuste del pH. Para la formulación de F2, solo se añade hidróxido de sodio para lograr el pH final de 6.0 si es necesario. La degradación del Compuesto A se evita mediante adición lenta y agitación vigorosa.

Para la formulación de F3, el pH óptimo fue de 3.0, basándose en la solubilidad de la sustancia farmacéutica y los conservantes acoplados con una actividad antimicrobiana eficaz. El citrato también era un agente tamponante adecuado a este pH debido a su pKa de 3.1.

v. Selección de la concentración del Compuesto A.

El primer parámetro a definir fue la concentración de la sustancia farmacológica del Compuesto A. El sesquifumarato del Compuesto A era bastante soluble, por lo que sería posible conseguir una concentración elevada. Se seleccionó una concentración de 50 mg/mL (equivalentes de base libre) para acomodar un intervalo de edades y un intervalo de dosis. En el momento en que se estaba desarrollando la formulación de la solución oral, los pacientes pediátricos de uso compasivo habían sido dosificados hasta 160 mg/m^2/dosis. Con esta dosis, un niño pequeño con un área de superficie corporal (BSA) de 0.3 m^2 recibiría 1 mL/dosis y un niño mayor con una BSA de 1.6 m^2 recibiría 5 mL/dosis.

La solubilidad del citrato del Compuesto A se determinó en 3 tipos diferentes de matrices: Agua no tamponada, soluciones tamponadas con citrato de pH 3 a 6, y formulaciones que consisten en citrato, advantame, metilparabeno sódico, sorbato potásico y cloruro sódico a un pH que varía de 3 a 6. La solubilidad en agua no tamponada a temperatura ambiente fue 38.5 mg/ml. La solubilidad se vio afectada por el pH de la solución, con un máximo tanto a pH 3 como a 6. Sin embargo, ambos conservantes mostraron una baja recuperación en estas formulaciones, probablemente debido a las solubilidades saturantes de los componentes de la formulación. Por lo tanto, la concentración objetivo de citrato del Compuesto A se redujo a 40 mg/ml para lograr la disolución completa de los conservantes. A La concentración de Compuesto A de 40 mg/mL es suficiente para soportar volúmenes de dosis aceptables para un amplio intervalo de niveles y edades de dosis.

vi. Selección de pH

Las formulaciones iniciales de F1 y F2 utilizaron sesquifumarato de compuesto A. Se estudió la estabilidad de pH de las soluciones de sesquifumarato del compuesto A en agua a pH 5.0, 5.5 y 6.0 a lo largo de 4 semanas a 25°C y 40°C.

La concentración deseada de 50 mg/mL fue soluble a todos los valores de pH, aunque la disolución del compuesto A se produjo más rápidamente a un pH inferior. Hubo un único degradante principal, denominado Impureza A (tiempo de retención relativo [TRR]~0.98). La impureza A aumentó de una manera dependiente de la temperatura y el tiempo, la FIG. 32.

Se concluyó a partir del mismo estudio que la formulación debe mantenerse cerca de pH neutro, y que la formulación de sesquifumarato del Compuesto A debe almacenarse refrigerada. Muchos de los estudios de desarrollo de formulaciones posteriores se realizaron en pH 6.0 como compromiso entre la velocidad de disolución del principio activo y la estabilidad. Se realizaron estudios posteriores a valores de pH de 6.0 a 7.0 y una combinación de pruebas de eficacia antimicrobiana (AET) y datos de estabilidad condujeron a la selección de pH 6.5 para la formulación final de F1 y pH 6.0 para la formulación de F2.

La estabilidad de las formulaciones que contienen sesquifumarato del Compuesto A se estudió en 50 mg/mL en una formulación que consiste en 0.07% advantame, citrato 20 mM, 1% sabor a uva (FONA), 1% cloruro sódico y 0.02% propil parabeno en pH 6.5. La estabilidad se midió a lo largo de 4 semanas en viales de vidrio en la condición acelerada de 25°C. La estabilidad de la misma formulación pero a un pH de 6.5 también se estudió en la condición anteriormente acelerada de 40°C. Estos estudios se realizaron antes de las pruebas de eficacia conservante y, por lo tanto, se usó parabeno de propilo en lugar de la combinación de metilparabeno sódico:sorbato de potasio usada en la formulación final.

No hubo cambios significativos en la recuperación del Compuesto A en ninguna de las condiciones, Tabla 25. Hubo un aumento en la impureza A en la condición de 40°C, pero no en la condición de 25°C. Inicialmente se encontró presente una impureza en RRT 0.94 en el área de 0.08% pero no cambió durante el almacenamiento. Este estudio de estabilidad a corto plazo en condiciones aceleradas y supra-aceleradas sugirió que la formulación de la solución oral del Compuesto A permanecería dentro de las especificaciones en condiciones refrigeradas durante periodos de tiempo prolongados.

Tabla 25. Estabilidad de la solución de Compuesto A a 25°C y 40°C.

Temp. (°C)	Punto temporal	Aspecto	PH	Recuperación de Sequifumarato del Compuesto A (% medio)	Pureza del fumarato del Compuesto A (% de área promedio)	Impureza A (% de área promedio)
25°°C.	0	Solución transparente	6.5	100.0	99.78	0.14
	1 semana	Solución transparente	6.6	100.7	99.77	0.14
	2 semanas	Solución transparente	6.6	97.4	99.78	0.13
	4 semanas	Solución transparente	6.6	99.0	99.78	0.14
40°°C.	0	Solución transparente	6.2	100.0	99.77	0.14
	1 semana	Solución transparente	6.2	100.1	99.75	0.17
	2 semanas	Solución transparente	6.2	99.4	99.68	0.24
	4 semanas	Solución transparente	6.3	100.2	99.58	0.34

Se reevaluó el pH diana cuando se desarrolló la formulación de F3. Los estudios de solubilidad del citrato del Compuesto A se realizaron inicialmente en soluciones tamponadas simples para evaluar las tendencias de solubilidad en función del pH. La solubilidad fue máxima a pH 3.0, disminuyó de pH 3.5 a 4.5 y luego aumentó de pH 5.5 a 6.0. Se realizaron estudios de formulación en todos los

intervalos de pH, y se observó que el Compuesto A tenía la mayor solubilidad (concentración objetivo de 50 mg/mL) en la formulación de la solución oral a pH 3 y pH 6. Sin embargo, ambos conservantes mostraron una baja recuperación en estas formulaciones, probablemente debido a las solubilidades saturantes de los componentes de la formulación. Por lo tanto, la concentración objetivo de Compuesto A se cambió a 40 mg/mL como compromiso entre la sustancia farmacológica y los conservantes, la tasa de disolución y la estabilidad.

La selección final de pH 3.0 se realizó basándose en una combinación de AET y la capacidad de disolver tanto los conservantes como el citrato de Compuesto A en concentraciones diana.

vii. Selección de conservantes

El producto farmacéutico en solución oral del Compuesto A se suministra como 100 mL según la botella de múltiples usos. Las pruebas de eficacia antimicrobiana se realizaron según USP <51> para seleccionar conservantes y niveles. Se evaluaron tres combinaciones de conservantes diferentes, cada una con 3 niveles diferentes, Tabla 26. La combinación de propilparabeno/sorbato de potasio no cumplió con los criterios de aceptación de USP <51> para *Pseudomonas aeruginosa* a los 14 días. La combinación de metil parabeno/propil parabeno tampoco cumplió con los criterios de aceptación de USP <51> para *P. aeruginosa* a los 28 días. La combinación de metil parabeno y sorbato de potasio cumplió los criterios de aceptación a los 14 y 28 días para todas las 3 concentraciones probadas.

Tabla 26. Resultados para la prueba de eficacia antimicrobiana de la solución oral del Compuesto A (F1)

Conservantes	**Concentraciones (% p/v)**	**Resultados de AET [a]**
Metilparabeno: Sorbato de potasio	Nivel 1: 0.05%: 0.05% Nivel 2: 0.10%: 0.10% Nivel 3: 0.15%: 0.15%	Nivel 1: Pasa Nivel 2: Pasa Nivel 3: Pasa

Metilparabeno: Propilparabeno	Nivel 1: 0.05%: 0.01% Nivel 2: 0.10%: 0.02% Nivel 3: 0.15%: 0.03%	Nivel 1: No pasa Nivel 2: Pasa Nivel 3: Pasa
Propilparabeno: Sorbato de potasio	Nivel 1: 0.01%: 0.05% Nivel 2: 0.02%: 0.10% Nivel 3: 0.03%: 0.15%	Nivel 1: Pasa Nivel 2: No pasa Nivel 3: No pasa

[a] La formulación utilizada para el primer conjunto de resultados se preparó con sabor a uva Sigma y no con FONA.

AET = Pruebas de eficacia antimicrobiana.

El parabeno de propilo es menos deseable para uso pediátrico debido a problemas de seguridad; por lo tanto, se seleccionó la combinación de concentración de parabeno de metilo/sorbato de potasio. La sal sódica de metilparabeno se seleccionó para la formulación de F1 finalizada en lugar de ácido metilparabeno libre debido a su mayor solubilidad acuosa. La formulación de Compuesto A, 50 mg/mL F1 contenía 0.1% de cada uno de metilparabeno sorbato de sodio y potasio.

La solución oral de Compuesto A, 50 mg/ml F2 contenía 0.18% (p/p de metilparabeno sódico) y 0.20% (p/p) de sorbato potásico. Se realizaron pruebas de eficacia antimicrobiana a concentraciones de metilparabeno sódico de 0.12%, 0.15%, y 0.18%, con la concentración de sorbato potásico mantenida constante a 0.20%. A todas las 3 concentraciones de metilparabeno sódico, USP <51> y Ph. EUR 5.1.3 Se cumplieron los criterios de aceptación para productos orales preparados con vehículos o bases acuosas, tal como se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27. Resultados para la prueba de eficacia antimicrobiana de la solución oral del Compuesto A (F2)

Formulación	**Metilparabeno sódico (% p/p)**	**Sorbato de potasio (% p/p)**	**Resultados [a]**
1	0.18	0.20	Pasa
2	0.15	0.20	Pasa

3	0.12	0.20	Pasa

[a] El resultado de aprobación indica que los datos de AET cumplieron con USP <51> y Ph. EUR 5.1.3 criterios de aceptación.

AET = Pruebas de eficacia antimicrobiana; Ph. EUR = Farmacopea Europea; USP = Farmacopea de los Estados Unidos.

Estudios previos de AET habían identificado metilparabeno sódico y sorbato potásico como conservantes antimicrobianos adecuados para uso pediátrico. Se realizaron pruebas de eficacia antimicrobiana para la formulación de F3 a concentraciones de metilparabeno de sorbato de sodio y potasio de 0.10%, 0.15%, y 0.20%, respectivamente. A todas las 3 concentraciones USP <51> y Ph. EUR 5.1.3 Se cumplieron los criterios de aceptación para productos orales preparados con vehículos o bases acuosas, tal como se muestra en la Tabla 28.

Tabla 28. Resultados para la prueba de eficacia antimicrobiana de la solución oral del Compuesto A (F3)

Formulación	**Metilparabeno sódico (% p/p)**	**Sorbato de potasio (% p/p)**	**Resultados [a]**
1	0.10	0.10	Pasa
2	0.15	0.15	Pasa
3	0.20	0.20	Pasa

[a]El resultado en pase indica que los datos de AET cumplieron tanto con USP <51> como con Ph. EUR 5.1.3 criterios de aceptación.

AET = Pruebas de eficacia antimicrobiana; Ph. EUR = Farmacopea Europea; USP = Farmacopea de los Estados Unidos.

Basándose en este estudio, se seleccionaron 0.10% (p/p) de metilparabeno sódico y 0.10% (p/p) de sorbato potásico para la solución oral del Compuesto A, 40 mg/ml de F3. Los límites de conservante para la formulación de 40 mg/ml de Compuesto A se establecieron basándose en resultados de AET adicionales.

Conclusión de los estudios de desarrollo de la formulación

Volumen de dosis: Se logró una concentración de 40 mg/mL de citrato del Compuesto A en la formulación propuesta. Esta concentración equivale a una dosis

de 6.75 mL para un adulto con un nivel de dosis de 270 mg y una dosis de 0.24 mL para un niño con BSA 0.1 m^2 con un nivel de dosis de 95 mg/m^2. Ambos volúmenes pueden medirse usando jeringas orales.

Enmascaramiento del sabor: El sabor y la aceptación organoléptica son atributos importantes especialmente para la formulación de la solución oral destinada a la población de pacientes pediátricos. El citrato del Compuesto A tiene un sabor amargo inherente y un regusto persistente. La adición de ventajosamente como edulcorante, sabor a uva y cloruro de sodio para un sabor salado permitió un enmascaramiento eficaz del sabor de la sustancia farmacológica del Compuesto A en solución oral.

Capacidad de fabricación: La solución oral del Compuesto A se fabrica de acuerdo con un proceso específico. Se han utilizado las mismas etapas para todos los lotes de 40 mg del Compuesto A/mL del producto farmacéutico, aunque la escala ha aumentado a lo largo de la escala de laboratorio (0.1 – 2 kg), la escala piloto (6 – 8 kg), la escala de registro (75 kg) y la escala comercial propuesta de 200 kg. El proceso de fabricación ha producido de manera consistente un producto de solución oral que cumple con todos los atributos de calidad del producto.

Estabilidad: Seis lotes de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y un lote de desarrollo sin GMP de la solución oral se colocaron en estabilidad en condiciones de 5°C a largo plazo y de 25°C/60% RH aceleradas en una configuración de cierre del envase representativa. Los resultados de estabilidad son coherentes con el cumplimiento de los criterios QTTP.

Evaluación comparativa de formulaciones

Todas las 3 formulaciones de soluciones orales contienen el Compuesto A completamente soluble. Ninguna de las formulaciones contiene excipientes que pueden afectar el tránsito gastrointestinal, la absorción, la solubilidad in vivo o la estabilidad in vivo de la sustancia activa. Las formulaciones F1, F2 y F3 contienen cada una las mismas cantidades de amenaza y cloruro de sodio. Las 3 formulaciones contienen los mismos conservantes, metilparabeno sódico y sorbato potásico. Las formulaciones F1 y F3 contienen las mismas cantidades de

conservantes, mientras que la formulación F2 contiene cantidades mayores. Las formulaciones F1 y F3 contienen cada una la misma cantidad de sabor a uva. Todos los componentes en el sabor a uva usados para F3 se reconocen generalmente como seguros (GRAS).

La dosificación de la solución oral hasta la fecha en el estudio del ensayo ha utilizado las formulaciones F1, F2 y F3. Dado que el Compuesto A es completamente soluble y los excipientes usados en las 3 formulaciones en solución oral no afectan a la permeabilidad, se encontró que las exposiciones eran comparables como se esperaba. Se confirmaron exposiciones comparables en formas de dosis sólidas y orales.

Ejemplo 12. Proceso de fabricación de la formulación líquida

Desarrollo y aumento a escala del proceso de fabricación de la solución oral del Compuesto A.

La solución oral del Compuesto A es una solución homogénea, transparente, entre incolora y amarillo claro. Está compuesto por 7.83% de sustancia farmacológica y excipientes con agua cuántica purificada (CS) a 100%. Los excipientes utilizados en la solución oral son moléculas pequeñas y no son excipientes que generan viscosidad. La gravedad específica de la solución oral es 1.03, que es similar a la gravedad específica de agua (1.000). Por tanto, se espera que la disolución oral se comporte de manera similar al agua en las operaciones de las unidades de mezclado y llenado.

i. Aumento de escala

Para un producto de solución oral, hay varias áreas de consideración durante el escalado del proceso. Estos incluyen la solubilidad de los componentes de la solución, la sensibilidad al pH de los componentes de la solución (solubilidad y estabilidad), la estabilidad de la solución, la eficacia conservante y la solidez del proceso de fabricación. Los parámetros de mezcla del proceso, que incluyen la velocidad del impulsor y el tiempo de mezcla, son importantes para garantizar que los ingredientes se distribuyan de modo que pueda ocurrir el proceso de disolución, lo que da como resultado una solución transparente que está libre de partículas.

Durante el desarrollo inicial a escala de laboratorio sin PCF, los esfuerzos iniciales incluyeron preparar soluciones madre de los excipientes sólidos en agua con agitación de barra magnética. Se seleccionó el orden de adición de excipientes basándose en consideraciones de solubilidad y pH. El orden final de adición fue ácido cítrico, advantame, metilparabeno sódico, cloruro de sodio, sorbato de potasio, bicarbonato de sodio (para las composiciones F1 y F2), sabor a uva y sustancia farmacéutica. Después de la adición de sesquifumarato del compuesto A el pH era aproximadamente 6. Se usaron hidróxido de sodio y ácido clorhídrico según se necesitase para ajustar el pH final de 6.5 (F1) y 6.0 (F2). El proceso de fabricación del laboratorio se escaló a 100 g (no GMP) con un pH de la solución monitorizado estrechamente después de la sustancia farmacológica y después de la adición de hidróxido sódico. Se observó que era necesario lograr un pH estable de la sustancia farmacológica dispersada/disuelta antes de la adición de hidróxido de sodio.

El proceso de fabricación incluye al menos un paso de filtración. La etapa de filtración se lleva a cabo mediante filtración manual o usando un filtro Cartridge, un filtro 5µm Kleenpak Nova de 10 pulgadas de perfil II en línea o un filtro de cápsula Opticap XL, 5 µm. La solución oral del Compuesto A se introdujo en botellas para suministrar 100 mL. La naturaleza homogénea de la solución oral de monohidrato de monocitrato del Compuesto A se demostró y se confirmó tomando muestras de la parte superior e inferior del tanque de mezcla y estudiando el ensayo (citrato del Compuesto A).

La solución oral de citrato del Compuesto A se introdujo en una botella ámbar ovalada de PET de 4 oz con cierre a prueba de niños. En la solución oral de citrato del Compuesto A, el fármaco se solubiliza completamente y no hay forma sólida presente.

Ejemplo 13. **Tamiz polimorfo monohidratado del Compuesto A.**

En los detalles del estudio, cribado de polimorfos del monocitrato del Compuesto A.

Lista de abreviaturas

API	**Principio activo farmacéutico**
ACN, MeCN	Acetonitrilo
CPME	Ciclopentil metil éter
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol, alcohol etílico
FB	Base libre
h	Hora, horas
IPA	Alcohol isopropílico
IPAC	Acetato de isopropilo
MEK	Metiletilcetona
MeOH	Metanol
mg	Miligramo, miligramos
MIBK	Metilisobutil cetona
ml	Mililitros, mililitros
ML	Licor madre
MTBE	Éter tert-butil metílico
NOTA	Cuaderno, número de cuaderno
NMP	N-metilpirrolidona
PLM	Microscopía de luz polarizada
PSD	Distribución del tamaño de partícula
PVA	Alcohol polivinílico
PVC	Poli(cloruro de vinilo)
PVP	Polivinilpirrolidona
ta	Temperatura ambiente

Compuesto A	Abreviatura de API
ATG	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
% v/v.	% de volumen/volumen
WC	torta húmeda
P.	peso
DRXP, DRXP	Difracción de rayos X en polvo

Difracción de rayos X en polvo (DRXP)

Instrumento: Panalytical Empyrean

Parámetros: Tubo de rayos X Cu (radiación Kα); Potencia: 45 kV x 40 mA

Intervalo de barrido: 2 a 40 2θ (grados)

Tamaño del paso: 0.01 grados

Velocidad de barrido: 6.33 grados (2θ) por minuto

Análisis termogravimétrico (TGA)

Instrumento: Discovery TGA de TA Instruments

Parámetros: Rampa de 10 °C por minuto, 25 a 300 °C, barrido 50 mL/min N_2

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Instrumento: Discovery DSC de TA Instruments

Parámetros: Rampa de 10 °C por minuto, hasta 300 °C.

Microscopía de luz polarizada (PLM)

Instrumento: Nikon Eclipse CI POL

Cámara: Nikon DS-Fi3

Software: Nikon NIS ELEMENTS

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Instrumento: Bruker 400 UltraShield

Disolvente: DMSO-d_6

A. Solubilidad

La solubilidad aproximada del monocitrato del Compuesto A monohidratado se estimó en 24 disolventes y los resultados se proporcionan en la Tabla 29. Aproximadamente el 10 mg del monocitrato monohidratado del Compuesto A se pesó en un vial de 4.0 mL y se añadieron 25 µL de disolvente a TA. La solución se agitó y se agitó. Si no se obtuvo una solución transparente, se añadieron otros 25 µL y esto se repitió hasta que se añadió disolvente 4.0 mL.

Tabla 29. Resultados de estimación de solubilidad aproximados

ID. Del Exp	Disolventes	Solubilidad (Mg/mL)	Observación
1	2-MeTHF	S<2.9	Turbio
2	Acetona/H_2O (9:1 v/v)	15.0<S<17.5	CL
3	Anisol	S<3.0	Turbio
4	Cloroformo	S<2.3	Turbio
5	THF	S<2.0	Turbio
6	CPME	S<2.1	Turbio
7	Ciclohexano	S<2.3	Turbio
8	Éter diisopropílico	S<2.3	Turbio
9	DMA	81.0<S<162.0	CL
10	Dimetoxietano (DME)	S<2.4	Turbio
11	EtOAc	S<2.3	Turbio
12	DMF	80.0<S<160.0	CL
13	Heptano	S<2.8	Turbio
14	IPA	S<2.8	Turbio
15	MEK	S<2.4	Turbio
16	Dietilamina	170.0<S<340.0	CL
17	MTBE	S<2.8	Turbio
18	NMP	120.0<S<240.0	CL
19	Benceno	S<2.9	Turbio
20	*Propilenglicol	22.2<S<27.8	CL

ID. Del Exp	Disolventes	Solubilidad (Mg/mL)	Observación
21	*THF/agua (1/1)	141.3<S<212.0	CL
22	*1-PrOH/agua (1/1)	161.3<S<242.0	CL
23	*MeOH/agua (7/3)	93.0<S<186.0	CL
24	*1,4-dioxano/agua (7/3)	84.0<S<105.0	CL

**Se calienta durante unos segundos utilizando una pistola de calor*

B. Cribado de polimorfos

Experimentos que utilizan 10 técnicas diferentes que incluyen el uso de técnicas tales como la adición de antidisolvente, difusión de vapor sólido, difusión de vapor líquido, suspensión (a TA y 50 °C), evaporación lenta, cristalización inducida por polímero, ciclo térmico, sonicación, y molienda en húmedo. Este análisis reveló tres formas distintas de monocitrato del Compuesto A: Forma A (monohidrato), Forma B (un solvato de monometanol metaestable) y Forma C (un solvato de MeCN metaestable).

*Adición de antidisolvente:*El API se disolvió en diferentes disolventes para obtener soluciones saturadas (si el API es muy soluble, entonces la concentración más elevada se limitó a ~500 mg/mL) y se añadieron antidisolventes hasta 20 veces en volumen. Los sólidos obtenidos se ensayaron por XRPD (Tabla 30).

Difusión de vapor sólido – Acerca de 30 mg API se transfirió a viales de 4 mL que se colocan en viales de vidrio 20 mL que contienen diferentes disolventes. Los sólidos se ensayaron mediante XRPD después de 7-10 días (Tabla 31).

Se transfirió la difusión de vapor líquido sobre el API 30 mg y se disolvió en diferentes disolventes para obtener soluciones saturadas (si el API es altamente soluble, entonces la concentración más alta se limitó a ~500 mg/ml) en viales 4 mL que se colocan en viales de vidrio 20 mL que contienen antidisolventes. Los sólidos obtenidos se caracterizaron por DRXP después de 7-10 días (Tabla 32).

Suspensión acuosa a TA – se suspendió aproximadamente 40 mg API y se agitó en diferentes disolventes en viales 4 mL a TA. Los sólidos en la suspensión se caracterizaron por XRPD después de 5-7 días (Tabla 33).

Suspensión a 50 °C – se suspendió aproximadamente 40 mg API y se agitó en diferentes disolventes en viales 4 mL a 50 °C. Los sólidos en la suspensión se caracterizaron por XRPD después de 3 días (Tabla 34).

Evaporación lenta – El API se disolvió en diferentes disolventes para obtener soluciones saturadas (si el API es muy soluble, entonces la concentración más elevada se limitó a ~500 mg/mL) en viales 4 mL. Los viales se cubrieron con película de parafina con 3-5 orificios y se colocaron a la temperatura especificada para la evaporación. Los sólidos obtenidos se caracterizaron mediante DRXP (Tabla 35).

Cristalización inducida por polímero – Acerca de 30 mg API se disuelve en diferentes disolventes para crear soluciones saturadas (si el API es muy soluble, entonces la concentración más alta se limitó a ~500 mg/mL). Se añadieron PVP, PVA, PVC, HPMC y HPC a las soluciones saturadas para inducir la heterodimerización. Los sólidos obtenidos se caracterizaron por DRXP después de 7-10 días (Tabla 36).

Ciclado de temperatura – Se disolvió aproximadamente 30 mg API en diferentes disolventes para obtener una solución saturada (si el API es altamente soluble, entonces la concentración más alta se limitó a ~500 mg/ml) en viales 4 mL. Los viales se colocaron en agitadores, y se mezclaron de 5 °C a 40 °C a 5°C, y se hicieron circular durante 2 ciclos. Los sólidos obtenidos se caracterizaron mediante DRXP (Tabla 37).

Cristalización inducida por sonicación: se suspendieron aproximadamente 40 mg de API y se sonicaron en diferentes disolventes en viales de 4 ml a TA. Los sólidos en la suspensión se caracterizaron por XRPD después de 1 día (Tabla 38).

Molienda por gota de disolvente – Se molió aproximadamente el API de 30 mg con diferentes disolventes. Los sólidos obtenidos se caracterizaron mediante DRXP (Tabla 39).

Tabla 30. Resultados de los experimentos de adición de antidisolvente

ID. De Exp	Disolvente	Antidisolvente	Observación	Forma cristalina
1	DMA	Tolueno	CL→LT→ SE (TA)→pocos sólidos	Forma A
2		CPME	CL→LT→ SE (TA)→pocos sólidos	Forma A
3		EtOAc	CL→LT→ SE (TA)→pocos sólidos	Forma A
4	DMSO	Éter diisopropílico	CL→LT→SE	No aplicable
5		Benceno	SL	Forma A*
6		MEK	CL→LT→SE	No aplicable
7	NMP	IPAC	Sólidos en el fondo	Forma A
8		H2O	CL→LT→SE	No aplicable
9		EtOH	CL→LT→SE	
10	Propilenglicol	Acetona	CL→LT→SE	
11		THF	CL→LT→SE	
12		MECN	CL→LT→SE	

**Pérdida de cristalinidad; CL: Solución transparente; SL: Suspensión; LT: Temperatura baja (5-8 °C); SE: Evaporación lenta a 40-50 °C.*

Tabla 31. Resultados/Estado de Experimentos de Difusión de Vapor Sólido

ID. De Exp	Disolvente	Temp. (°C)	Observación	Forma cristalina
1	1,4-dioxano	TA	Sólidos	Forma A
2	2-Metil-THF	TA	Sólidos	Forma A
3	Ácido acético	40	Sólidos → CL	No aplicable
4	CHCl3	TA	Sólidos	Forma A
5	CPME	40	Sólidos	Forma A
6	DCM	TA	Sólidos	Forma A
7	Dimetoxietano	40	Sólidos	Forma A
8	IPAC	TA	Sólidos	Forma A
9	MEK	TA	Sólidos	Forma A
10	MTBE	TA	Sólidos	Forma A
11	THF	TA	Sólidos	Forma A
12	Tolueno	40	Sólidos	Forma A

CL: Solución transparente

Tabla 32. Resultados/estado de experimentos de difusión de vapor líquido

ID. de Exp	Disolvente	Antidisolvente	Observación	Forma cristalina
1	DCM	MeOH	CL	No aplicable
2		MTBE	CL→Pocos sólidos	Forma A
3		Acetona	CL→Pocos sólidos	Forma A
4	DMSO	EtOAc	CL	No aplicable
5		Acetona	CL	
6		H_2O	CL	

7	NMP	IPAC	CL	
8		H_2O	CL	
9		MTBE	CL→Pocos sólidos	Forma A
10	Propilenglicol	MeOH	CL	No aplicable
11		IPAC	CL	
12		DCM	CL	

CL: Solución transparente

Tabla 33. Resultados/Estado de la suspensión en experimentos basados en TA

ID. de Exp	Disolvente	Disolvente (v: v)	Temp. (°C)	Observación	Forma cristalina
1	Ácido acético	N/D	TA	SL→CL→LT→SE	No aplicable
2	Acetona	N/D	TA	SL	Forma A
3	Anisol: DMSO	9:1	TA	Turbio	No aplicable
4	Benceno	N/D	TA	Turbio	Forma A
5	$CHCl_3$	N/D	TA	SL	Forma A
6	CPME	N/D	TA	SL	Forma A
7	Dietilamina: EtOH	3:7	TA	SL	FB-2
8	DMA: Benceno	1:9	TA	Turbio	Forma A
9	DMA: $CHCl_3$	1:9	TA	SL	Forma A
10	DMA: EtOH	1:9	TA	SL	Forma A
11	DMF: EtOAc	1:9	TA	SL	Forma A
12	DMSO	N/D	TA	→Gel SL	Amorfo
13	THF: H_2O	(A_w=0.2)	TA	SL	Forma A

14	THF: H_2O	(A_w=0.4)	TA	SL	Forma A
15	THF: H_2O	(A_w=0.6)	TA	SL	Forma A
16	THF: H_2O	(A_w=0.8)	TA	SL	Forma A
17	DMSO: IPAC	1:9	TA	SL	Forma A
18	IPA	N/D	TA	SL	Forma A
19	MeOH: MECN	9:1	TA	SL	Forma A
20	MIBK	N/D	TA	SL	Forma A
21	NMP: IPA	1:9	TA	SL	Forma A
22	Propilenglicol: Acetona	3:7	TA	→CL TURBIDEZ→LT→SE	Poco cristalinos; se obtuvieron menos sólidos
23	Propilenglicol: MECN	3:7	TA	SL→CL→LT→SE	No aplicable
24	Propilenglicol: MTBE	9:1	TA	SL→CL→LT→SE	
25	Tolueno	N/D	TA	→→→ SÓLIDOS SL CL LT	Forma A

CL: Solución transparente; SL: Suspensión; LT: Temperatura baja (5-8 °C); SE: Evaporación lenta a 40-50 °C.

Tabla 34. Resultados/Estado de los experimentos basados en la suspensión a 50°C.

ID. de Exp	**Disolvente**	**Disolvente (v: v)**	**Temp. (°C)**	**Observación**	**Forma cristalina**
1	1-propanol	N/D	50	SL	Forma A

2	2-MeTHF	N/D	50	SL	Forma A
3	ACN	9:1	50	SL	Forma A
4	Anisol	N/D	50	ceroso	Forma A
5	Ciclohexano	N/D	50	SL	Forma A
6	Dimetoxietano	N/D	50	SL	Forma A
7	DMA/H_2O	1:9	50	CL→LT→SE	No aplicable
8	DMF/MTBE	1:9	50	→LT→SE nebuloso	
9	Acetato de etilo/MeOH	3:1	50	SL	Forma A
10	Heptano	N/D	50	SL	Forma A
11	IPAC	N/D	50	SL	Forma A
12	MEK	N/D	50	SL	Forma A
13	Acetato de metilo	N/D	50	SL	Forma A
14	MTBE	N/D	50	SL	Forma A
15	NMP: CPME (3:7 v/v)	3:7	50	SL	Forma A
16	Propilenglicol	N/D	50	CL→LT→SE	No aplicable
17	Propilenglicol: Acetona	1:1	50	CL→LT→SE	Forma A
18	Propilenglicol: IPA	1:1	50	→LT→SE nebuloso	Forma A
19	THF	9:1	50	SL	Forma A
20	Tolueno	N/D	50	SL	Forma A

CL: Solución transparente; SL: Suspensión; LT: Temperatura baja (5-8 °C)); SE: Evaporación lenta a 40-50 °C.

Tabla 35. Resultados/Estado de los experimentos de evaporación lenta

ID. de Exp	Disolvente	Temp. (°C)	Observación	Forma cristalina
1	NMP	50	CL→ 50 °C	No aplicable
2	DMSO	50	CL→ 50 °C	
3	THF/200 µL de propilenglicol	TA	CL→ 50 °C	
4	DMA	50	CL→ 50 °C	
5	Dietilamina	50	sólidos	FB-2

CL: Solución transparente

Tabla 36. Resultados/Estado de los experimentos de cristalización inducida por polímeros

ID. de Exp	Polímero	Disolvente	Disolvente (v: v)	Temp. (°C)	Observación	Forma cristalina
1	PVP	DMA: H_2O	1:9	40	SL	Forma A
2		NMP: H_2O	1:9	40	SL	Forma A
3	Brij	NMP: H_2O	1:9	40	CL→LT→SE	Amorfo
4	PVC	DMF: DCM	1:9	TA	SL	Forma A
5	HPMC	Acetona: Propilenglicol	1:1	TA	CL→LT→SE	No aplicable
6		EtOAc: Propilenglicol	1:1	TA	CL→LT→SE	
7	HPC-L.	MECN: H_2O	1:1	TA	CL→LT→SE	
8	Poloxámero 407	Acetona: H_2O	1:1	TA	CL→LT→SE	

CL: Solución transparente; SL: Suspensión; LT: Temperatura baja (5-8 °C)); SE: Evaporación lenta a 40-50 °C.

Tabla 37. Resultados/Estado de los experimentos de ciclado de temperatura

ID. de Exp	Disolvente	Disolvente (v: v)	Temp. (°C)	Observación	Forma cristalina
1	DMSO: Tolueno	1:9	50→40→30→20→5 2 ciclos en total (Cada paso 4h)	SL→Brumoso	Forma A*
2	1,4-dioxano: H_2O	9:1		SL→CL	Forma A*
3	NMP: NPA	1:9		SL	Forma A*
4	2-MeTHF: DMF	9:1		SL	Forma A*
5	DMA: EtOH	1:9		SL	Mezclar la Forma A y la Forma B* (Como torta húmeda)

*CL: Solución transparente; SL: Suspensión densa;*Aislado a TA*

Tabla 38. Resultados/Estado de los experimentos basados en sonicación

ID. de Exp	Disolvente	Disolvente (v: v)	Observación	Forma cristalina
1	THF	N/D	SL	Forma A

2	Acetona: H_2O	4:1	CL→ SE	No aplicable
3	DMSO: EtOAc	1:9	SL	Forma A

CL: Solución transparente; SL: Suspensión; SE: Evaporación lenta a 40-50 °C.

Tabla 39. Resultados/Estado de los experimentos de molienda por gota de disolvente

ID. de Exp	Disolvente	Observación	Forma cristalina
1	THF	sólidos	Forma A
2	EtOH	sólidos	Forma A
3	Acetona	sólidos	Forma A
4	1,4-Dioxano	sólidos	Forma A
5	DCM	sólidos	Forma A

C. Forma C

Selección: Los resultados de estudios de examen adicionales para la forma C se muestran en la tabla 40 y la tabla 41.

Tabla 40. Configuración y observaciones de los experimentos de cribado de la forma C.

ID. de Exp	Material	Ácido cítrico (mg)	Disolvente	Disolvente (mL)	Temp (°C)	Notas	Observación
1	FB-2 (166 mg)	51	MECN	1.0	TA	Cristalización reactiva	Brumoso→ SL
2			EtOAc		TA		SL
3			MECN		50		CL→SL de→la

							masa espesa debida a los SE
4			EtOAc		50		SL
5	FB-1 (166 mg)		MECN		TA	Cristalización reactiva	Brumoso→SL
6			EtOAc		TA		SL
7			MECN		50		CL→Sólidos céreos
8			EtOAc		50		SL
9	FB-2 (166 mg)	Ninguno	MECN	1.0	TA	Acondicionamiento de la suspensión	SL
10			EtOAc				SL
11	FB-1 (166 mg)	Ninguno	MECN	1.0	50	Acondicionamiento de la suspensión	SL (El disolvente se evaporó después de 3 días)
12			EtOAc				
13	FB-2 (166 mg)	15	MECN	0.5	TA	Cristalización reactiva. (Forma C en MeCN; →FB Brumosa + Ácido)	Brumoso→SL

14						Cristalización reactiva. (FB + Ácido EN →→ la Forma C de MeCN CL)	CL→SL
15		30	MECN	0.5 + 1.5	TA	1:2 de FB: Ácido	CL→ HSL
16	Forma C	40	Agua	0.1	TA	CL para comenzar; solubilidad >400 mg/mL	CL→ HSL
17	Forma A	45	MECN	0.5	TA	→ A continuación, se añadió el núcleo de cristalización de la Forma C	SL

CL: Solución transparente; SL: Suspensión;

Tabla 41. Resultado de los experimentos de cribado con la forma C.

ID. de Exp	Forma cristalina	HRMN (FB: Ácido)
1	Forma A, con cambio de patrón	ND
2	FB-2 con picos adicionales	ND
3	Forma A → Forma C.	1:1
4	Forma A	ND
5	Forma A, con cambio de patrón	ND
6	FB-1 con picos adicionales	ND
7	Forma A → Forma C.	ND
8	Esencialmente, la Forma C	ND

9	FB-2	ND
10	FB-2	ND
11	FB-1	ND
12	FB-1	ND
13	Forma C	1:1
14	Forma C	1:1
15	Forma C	1:2*
16	Forma A	ND
17	Forma C	ND

*CL: Solución transparente; SL: Suspensión; TSL-suspensión fina; HSL-suspensión pesada; *Los sólidos no se filtraron, el vial se centrifugó y mL se retiró; SE-evaporación del disolvente; NA- no sometido a prueba; MeCN tiene ~0.3% en peso de agua*

Aumento de escala: El aumento a escala de la Forma C se inició mediante la conversión en suspensión de la Forma A, utilizando MeCN como disolvente e introduciendo semillas derivadas de la Forma C. El análisis indicó la presencia de la Forma C; sin embargo, el perfil de XRPD exhibió picos adicionales, potencialmente atribuibles a la Forma A. Para rectificar esto, los sólidos aislados se sometieron a una resuspensión en MeCN, lo que proporcionó la Forma C (Tabla 42).

Tabla 42. Detalles y resultados del experimento con aumento de la escala de la Forma C.

ID. de Exp	**Material**	**Semilla** de la **Forma** C	**Disolvente**	**Temp. (°C)**	**Observación**	**Forma cristalina**
1	Forma A (500 mg)	(50 mg)	MECN (5.0 mL)	TA	Suspensión densa	Forma C con picos adicionales
2	Forma A (420 mg)	(20 mg)	MECN	TA	Suspensión densa	Forma C

			(5.0 mL)			

Estudio de actividad de agua en MeCN/agua: Se realizó una investigación de la actividad de agua utilizando un sistema MeCN/agua. Se evaluaron las actividades de agua en el intervalo de 0.01 a 0.8 a temperatura ambiente, sirviendo la forma C como material de partida. Después de agitar durante una noche, la torta húmeda se sometió a análisis de XRPD, confirmando que la Forma C permaneció estable. Posteriormente, se introdujeron semillas de la Forma A en viales con actividades acuosas entre 0.01 y 0.6. Después de un periodo de agitación durante toda la noche, se llevó a cabo un análisis de DRXP sobre el material, lo cual reveló que coincidía con la Forma C. Los sólidos se aislaron y se sometieron a un secado al vacío a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis de XRPD mostró que el patrón en polvo de sólidos a partir de los niveles de actividad acuosa de 0.01-0.6 era coherente con la Forma C. Sin embargo, los sólidos de una actividad acuosa de 0.8 indicaron una combinación de la Forma C y la Forma A. Los detalles experimentales y las observaciones se resumen en la Tabla 43.

Tabla 43. Detalles y resultados del experimento de actividad acuosa de la Forma C.

ID. de Exp	**Forma C (mg)**	**Forma A Semilla (mg)**	**MECN/agua (a_w)**	**Temp. (°C)**	**Observación**	**DRXP**
1	40	--	0.01	TA	Brumoso →SL	Forma C
1a		20			SL →SL	Forma C
2	40	--	0.22	TA	Brumoso →SL	Forma C
2a		20			SL →SL	Forma C
3	40	--	0.41	TA	Brumoso →SL	Forma C

3a		20			SL →SL	Forma C
4	40	--	0.59	TA	Brumoso →SL	Forma C
4a		20			SL →SL	Forma C
5	40	--	0.80	TA	Brumoso →SL (exceso de sólidos añadido)	Mezcla de la Forma C + Forma A.

SL: Suspensión densa

Acondicionamiento de la suspensión en EtOH/agua (95/5): La Forma C se acondicionó en forma de una suspensión en EtOH/agua (95/5), con el sistema actual de disolventes de cristalización para evaluar la estabilidad de la Forma C en este sistema. Después de agitar durante toda la noche, el material se analizó mediante XRPD confirmando que la Forma C se convirtió en la Forma A (Tabla 44).

Tabla 44. Detalles y resultados del acondicionamiento de la suspensión de la forma C en experimentos de EtOH/agua

ID. de Exp	Forma C (mg)	Forma A Semilla (mg)	EtOH/agua (95/5)	Temp. (°C)	Observación	DRXP
1	40	--	0.2	TA	SL	Forma A
2		20			SL	Forma A

SL: Suspensión densa

Conclusión

Se identificaron tres formas distintas del monocitrato del Compuesto A: Forma A (monohidrato), Forma B (un solvato de monometanol metaestable) y Forma C (un solvato de MeCN metaestable). La Forma B, que es un solvato metaestable, transita hacia la Forma A en condiciones ambientales. La forma C, aunque no se encontró inicialmente en los cribados, se produjo posteriormente mediante cristalización por sal reactiva a partir de una base libre y permaneció

estable después del secado. En condiciones de MeCN específicas, con una actividad de agua que varía de 0.0 a 0.6, la presencia de semillas de la Forma C puede hacer que la Forma A vuelva a la Forma C. Sin embargo, la Forma C transita para formar A tanto en agua como en EtOH/agua (95/5 v/v) (FIG. 34). Basándose en los datos disponibles, la Forma A se destaca como la más estable termodinámicamente, mostrando las otras formas un comportamiento variable basado en condiciones.

La Forma C se reprodujo mediante cristalización salina reactiva utilizando la base libre como material de partida. La preparación de la Forma C se consiguió además por conversión de la suspensión de la Forma A en MeCN con núcleos de cristalización de la Forma C. El análisis de DRXP posterior confirmó que el patrón de la Forma C permaneció sin cambios después del secado al vacío a temperatura ambiente. Los datos de TGA revelaron una reducción de peso del 2.0 % en peso a partir de TA a 125 °C. Además, los estudios de HNMR validaron una estequiometría 1:1 entre la base libre y el ácido. Al calentar la Forma C a 110 °C, el perfil de XRPD del material resultante se alineó con el de la Forma C. Cuando se sometió a un experimento competitivo de suspensión en MeCN, se observó que la Forma A se transformó hasta la Forma C. El análisis del mismo material resultante por GC y horno KF mostró un contenido de 0.15 % en peso de MeCN y 2.5 % en peso de agua, respectivamente. Además, la Forma C mostró una solubilidad aproximada de >400.0 mg/mL en agua; sin embargo, la Forma A se recristalizó después de agitar durante toda la noche en agua a TA. La estabilidad relativa de la Forma C y la Forma A se evaluó en una solución de EtOH/agua 95/5 (v/v) en la que la Forma C se convirtió en la Forma A. La Forma C, que se comporta como un solvato de MeCN de canal, pierde su disolvente cuando se expone a condiciones ambientales. Sin embargo, al desolvatarse, absorbe agua atmosférica, manteniendo su estructura original indicando su naturaleza isoestructural. En un sistema de MeCN/agua, la Forma C permanece estable a una actividad acuosa que varía de 0.01 a 0.6. Sin embargo, a una actividad acuosa de 0.8, el patrón de XRPD presentó determinados picos característicos de la Forma A.

Ejemplo 14. Estudio de compatibilidad de excipientes monohidratados del Compuesto A.

i. Propósito:

Los comprimidos de monocitrato del Compuesto A mostraron una excelente estabilidad. La lista de excipientes para este estudio se restringió a los ya utilizados en la formulación en comprimidos proporcionada en el Ejemplo 7. Se añadió posteriormente OpaDry Orange.

ii. Diseño del estudio:

Las mezclas binarias de monohidrato de monocitrato del Compuesto A y cada excipiente se colocaron en viales de vidrio cerrados de borosilicato de 20 mL (Tablas 45-47). Los viales se almacenaron a 25°C/60% HR, 30°C/65% HR y 40°C/75% HR durante 8 semanas y posteriormente se analizaron utilizando métodos de aspecto, ensayo del Compuesto A, sustancias relacionadas, DRXP y calorimetría diferencial de barrido (CDB).

Tabla 45. Lista de excipientes y proporciones

Función	**Material**	**Nombre comercial**	**Grado**	**Relaciones de mezcla (API: Excipiente)**
Relleno	Celulosa microcristalina	Avicel® PH 101	*NF*, JP PH. EUR	1 : 10
	Celulosa microcristalina y Fosfato de calcio dibásico anhidro	Avicel® DG	N/A[1]	1 : 10
	Celulosa microcristalina	Avicel® PH 102	*NF*, EP, JP	1 : 10

Función	Material	Nombre comercial	Grado	Relaciones de mezcla (API: Excipiente)
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	Compresión anhidra®	*NF, EP, JP*	1 : 10
Aglutinante	Hipromelosa (50 mPa.s)	Methocel™ E50 Premium LV	*NF*, EP	1 : 1
Desintegrante	Crospovidona	Polyplasdone™ XL-10	EP, NF	1 : 1
	Bicarbonato de sodio	N/D	NF, EP	1 : 1
Deslizante	Sílice coloidal hidrófoba	Aerosil® R972	NF, EP	10 : 1
Lubricante	Estearato de magnesio	Hyqual®	EP, NF	10 : 1
Recubrimiento	Película de alcohol polivinílico	Opadry® II 85F90035 Morado	N/A[1]	1 : 1
	Película de alcohol polivinílico	Opadry® II 85F97253 beige	N/A[1]	1 : 1
	Película de alcohol polivinílico	Opadry® II 85F94190 Rosa	N/A[1]	1 : 1

Función	Material	Nombre comercial	Grado	Relaciones de mezcla (API: Excipiente)
	Película de alcohol polivinílico	Opadry® II 85F18422 Blanco	N/A[1]	1 : 1
	Película de alcohol polivinílico	Opadry® II 85F130168 Naranja	N/A[1]	1 : 1

[1]Los componentes individuales utilizados para fabricar el revestimiento de película cumplen con los requisitos de USP, NF, Ph. EUR, EP y/o JP compendia.

Tabla 46. Mezclas de muestras de compatibilidad de excipientes, Muestras A-J.

Ingrediente	Mezclas de muestras de compatibilidad de excipientes Peso que va a dispensarse (mg)									
(API)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Celulosa microcristalina PH 101		500								
Celulosa microcristalina co-procesada y Fosfato de calcio dibásico anhidro			500							
Celulosa microcristalina PH 102				500						
Fosfato de calcio dibásico anhidro					500					
Hipromelosa 50 mPa.s						50				
Crospovidona XL-10							50			

Bicarbonato de sodio								50		
Dióxido de silicio coloidal									5	
Estearato de magnesio										5
ID de la muestra	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Peso total, mg	50	550	550	550	550	100	100	100	55	55
N.º de viales	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Condiciones de almacenamiento	25°C/60 RH cerrada, 30°C/65% RH cerrada 40°C/75% RH cerrada									
Puntos temporales	Inicial (t=0) y 8 semana									

Tabla 47. Mezclas de muestras de compatibilidad de excipientes, muestras K-O

Ingrediente	**Mezclas de muestras de compatibilidad de excipientes Peso que va a dispensarse (mg)**				
API	50	50	50	50	50
Opadry® II púrpura	50				
Opadry® II beige		50			
Opadr®y II rosa			50		
Opadry® II blanco				50	
Opadry® II naranja					50
ID de la muestra	K	L	M	N	O
Peso total, mg	100	100	100	100	100
N.º de viales	20	20	20	20	20
Condiciones de almacenamiento	25 °C/60%HR cerrado, 30 °C/65% HR cerrado, 40 °C/75% HR cerrado				
Puntos temporales	Inicial (t=0) y 8 semana				

iii. Resultados:

Aspecto: El aspecto permaneció sin cambios para todas las muestras de A a O a las 8 semanas.

Ensayo: El ensayo tuvo cierta variabilidad a las 8 semanas en comparación con t=0, sin embargo, esto se podría atribuir al uso de cantidades de Mg de mezcla más pequeñas para realizar el ensayo de lo que normalmente el método requiere. El peso de la muestra disminuyó para este estudio para minimizar los requisitos del API (Tabla 48).

Tabla 48. Resultados del ensayo (%)

Muestra	**Punto temporal**			
	Inicial	**8 semana**		
		25°C/60%RH	**40°C/75%RH**	**30°C/65%RH**
A	98.8	100.3	100.0	101.4
B	98.4	99.4	99.0	100.5
C	101.3	103.1	101.5	100.9
D	99.4	98.7	99.8	100.0
E	101.0	101.5	100.3	102.7
F	99.8	100.1	99.0	90.9
G	99.3	100.6	100.1	101.4
H	99.8	103.8	101.4	97.7
I	97.6	100.7	99.2	100.3
J	99.5	100.7	102.5	102.1
K	99.5	104.9	101.4	99.7
L	100.2	99.6	98.8	99.2
M	98.8	100.8	101.7	98.7
N	100.9	100.9	103.5	101.0
O	96.9	101.6	101.6	104.3

Sustancias relacionadas: No se observaron picos de sustancias relacionadas por encima del límite de detección para ninguna muestra de A a O en ninguna condición de almacenamiento al inicio o a las 8 semanas.

DSC: Los perfiles de eventos térmicos no cambiaron para ninguna muestra cuando se compararon al inicio a las 8 semanas en cada una de las 3 condiciones de almacenamiento.

DRXP: Las reflexiones no cambiaron para ninguna muestra cuando se comparó el valor inicial a las 8 semanas en cada una de las 3 condiciones de almacenamiento.

iv. Conclusiones: Este estudio con el API de monocitrato monohidratado del Compuesto A confirmó las conclusiones del estudio anterior utilizando sesquifumarato del Compuesto A, que cada excipiente estudiado era adecuado para el desarrollo del producto farmacéutico en forma de comprimidos del Compuesto A.

Ejemplo 15. Farmacocinética del Compuesto A.

La farmacocinética del Compuesto A se caracterizó en pacientes con leucemia aguda recidivante o resistente al tratamiento tras la administración oral única y múltiple del Compuesto A con o sin inhibidores fuertes de CYP3A4. Los parámetros farmacocinéticos en equilibrio se presentan como media geométrica [coeficiente de variación geométrico (%CV)] a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 49. Farmacocinética del Compuesto A en pacientes con leucemia aguda recidivante o refractaria

Parámetro	**Dosificación**	
	163 mg dos veces al día (con fuertes inhibidores de CYP3A4) [a]	**276 mg dos veces al día (sin inhibidores fuertes de CYP3A4) [a]**
Información general		

Exposición[b]		
$C_{máx}$ (ng/ml)	3220 (34%)	2052 (79%)
AUC_{0-12h} (ng•h/mL)	22610 (50%)	10150 (69%)
Proporcionalidad de la dosis [c]	Aumentos proporcionales a la dosis en $C_{máx}$ y AUC_{0-12h}	
Tiempo hasta el estado estable	2-3 días	
Acumulación[b]	2-veces	
Absorción		
$T_{máx}$ mediana (intervalo) horas	2 (0-6)	1 (0.5-4)
Efecto de los alimentos		
Comida baja en grasa[d]	No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del Compuesto A ($C_{máx}$ y AUC disminuyeron en 27% y 12% respectivamente)	
Distribución		
Volumen de distribución aparente[b] (L)	78 (50%)	
Unión a proteínas[e]	90%	
Relación sangre-plasma	0.8	
Eliminación		
Vida media[b] (horas)	7.5 (57%)	3.6 (36%)
Aclaramiento aparente[b] (l/h)	7 (51%)	27 (69%)
Metabolismo		
Vía primaria	CYP3A4	
Metabolito activo	M1[f]	

Excreción[g]	
Heces	Aproximadamente 49% (7% sin cambios)
Orina	Aproximadamente 27% (7% sin cambios)

Abreviaturas: $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima; AUC = área bajo la curva de concentración de tiempo; $T_{máx}$ = tiempo hasta la concentración máxima

[a] - 1.02 veces las dosis más altas recomendadas para adultos

[b] : Estado estacionario

[c] - Intervalo de dosificación de 113 mg a 339 mg (1.26 veces la dosis recomendada para adultos más alta)

[d] - Aproximadamente 400-500 calorías, 25% calorías de grasa

[e] - Independiente de la concentración

[f] – M1 contribuye a los efectos clínicamente significativos del Compuesto A sobre QTc pero no contribuye a su eficacia en la dosis recomendada aprobada

[g] - Una sola dosis de 276 mg del Compuesto A radiomarcado (1.02 veces la dosis recomendada aprobada para adultos más alta) a pacientes adultos con leucemia aguda recidivante/refractaria

Poblaciones específicas

El peso corporal y el área de superficie corporal (BSA) tienen un efecto significativo en la farmacocinética del Compuesto A, con exposiciones al Compuesto A más altas en pacientes con menor peso corporal y BSA. Esto respalda la dosis recomendada aprobada de BSA en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Pacientes pediátricos

La media geométrica del Compuesto A (CV geométrico %) $C_{máx}$ en estado estacionario es 3137 (39%) ng/mL y el $AUC_{0\text{-}tau}$ fue 14632 (55%) ng·hr/mL después de 95 mg/m^2 (aproximadamente 1.02 veces la dosis más alta recomendada en adultos) con inhibidores potentes de CYP3A4.

Además, 2 pacientes pediátricos recibieron 160 mg/m^2 del Compuesto A (aproximadamente 1.02 veces la dosis máxima recomendada para adultos) sin inhibidores fuertes de CYP3A4. La $C_{máx}$ del Compuesto A en estado estacionario de

estos 2 pacientes es de 4950 y 4790 ng/mL y el $AUC_{0\text{-}tau}$ fue de 25600 y 16300 ng·h/mL.

Estudios de interacción farmacológica (estudios clínicos)

Inhibidores fuertes de CYP3A4: El AUC y la $C_{máx}$ del Compuesto A aumentan 2 veces después del uso concomitante de múltiples dosis del Compuesto A con ciertos antifúngicos azólicos que son inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, posaconazol, itraconazol y voriconazol). De manera similar, el AUC y la $C_{máx}$ del Compuesto A aumentan 2.5 veces después del uso concomitante de múltiples dosis del Compuesto A con cobicistat (inhibidor fuerte de CYP3A4).

Inductores CYP3A4 fuertes y moderados: Se espera que la exposición al Compuesto A disminuya y se espera que la exposición a M1 aumente con inductores de CYP3A4 fuertes y moderados.

Otros medicamentos: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del Compuesto A cuando se usó de forma concomitante con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A4), isavuconazol (inhibidor moderado de CYP3A4).

Ejemplo 16. Seguridad y eficacia de la sal monohidratada del Compuesto A.

La seguridad y eficacia de la sal monohidratada del Compuesto A se ha establecido en pacientes pediátricos de 7 meses o mayores con leucemia aguda recidivante o refractaria con una translocación de KMT2A. El uso de la sal monohidratada del Compuesto A para esta indicación está respaldado por evidencias de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y pacientes pediátricos y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos. Los pacientes incluyeron 7 bebés (edad < 2 años), 20 niños (edad de 2 a < 12 años) y 4 adolescentes (edad de 12 a < 17 años). La dosis recomendada en pacientes que pesan menos de 40 kg está basada en BSA.

Además, en los protocolos de un solo paciente, los pacientes incluyeron 1 bebés (edad < 2 años), 11 niños (edad de 2 a < 12 años) y 5 adolescentes (edad de 12 a < 17 años).

EQUIVALENTES

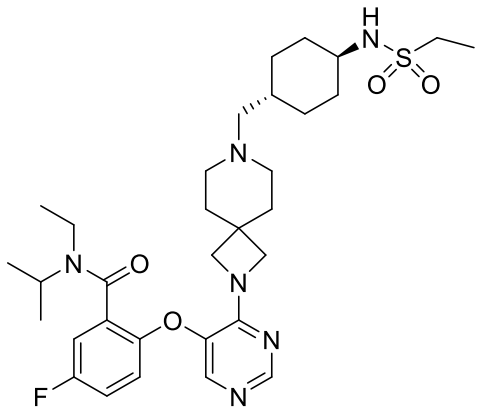
Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, para los expertos en la técnica serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de esta. Se pretende que todas estas alternativas, modificaciones y variaciones queden comprendidas en la naturaleza y el alcance de la presente invención.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, en donde el Compuesto A es de la siguiente fórmula:



(Compuesto A),

caracterizada por picos de PXRD a 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

2. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la reivindicación 1, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

3. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de la reivindicación 1, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

4. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, y 16.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

5. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

6. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, y 19.2 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

7. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

8. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

9. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas a partir del grupo constituido por 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

10. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato

monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

11. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

12. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

13. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste en 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

14. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

15. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por dos o más, o tres o más señales de PXRD seleccionadas del grupo que consiste

en 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

16. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por señales de PXRD a 5.2 °2θ, 11.2 °2θ, 11.8 °2θ, 12.6 °2θ, 16.2 °2θ, 16.9 °2θ, 17.2 °2θ, 19.2 °2θ, 20.4 °2θ, y 20.9 °2θ (±0.2 °2θ; ±0.1 °2θ; o ±0.0 °2θ; radiación Cu Kα1).

17. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho o diecinueve señales de PXRD seleccionadas de las establecidas en la Tabla 1A.

18. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal cristalina caracterizada por un espectro de PXRD sustancialmente similar al mostrado en la FIG. 1A.

19. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A es una sal de Compuesto A:citrato 1:1.

20. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(90)$ de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 25 µm.

21. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 8 µm a aproximadamente 25 µm.

22. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 8 μm a aproximadamente 25 μm.

23. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(50)$ de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm.

24. La sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A tiene un tamaño de partícula $D_x(10)$ de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm.

25. Una composición farmacéutica que comprende la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, y

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 o la reivindicación 26, que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina.

28. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

30. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-29, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

31. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-30 que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

32. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-31, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

33. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, y

(b) la fase extragranular comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-33, en donde la fase intragranular comprende, además, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

35. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-34, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p de bicarbonato de sodio.

36. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-35, que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% p/p de bicarbonato de sodio.

37. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-36, en donde la fase intragranular además comprende por lo menos uno de los siguientes:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y/o

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-37, que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba.

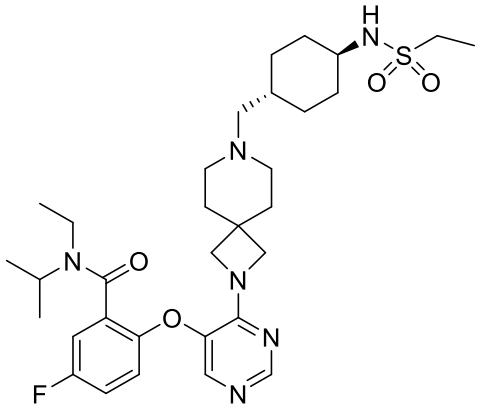
39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-38, que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona.

40. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-39 que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

41. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-40, que comprende además de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

42. Una composición farmacéutica que comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A (calculada como equivalentes de la base libre)



(Compuesto A),

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina,

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona,

de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio,

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba, y

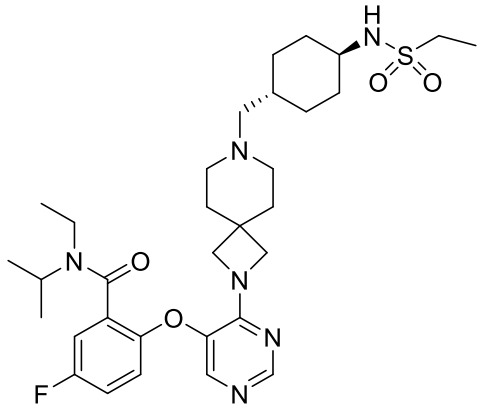
de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 7% p/p de estearato de magnesio.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, que comprende además de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa.

44. Una composición farmacéutica que comprende una fase intragranular y una fase extragranular, en donde:

(a) la fase intragranular comprende:

de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% p/p del Compuesto A como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A;



(Compuesto A), y

(b) la fase extragranular comprende:

de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/p de estearato de magnesio.

45. La composición farmacéutica de la reivindicación 44, en donde la fase intragranular comprende además aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p de bicarbonato de sodio.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, en donde la fase intragranular además comprende por lo menos uno de los siguientes

de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% p/p de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de crospovidona;

de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% p/p de hipromelosa;

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de sílice coloidal hidrófoba; y/o

de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/p de estearato de magnesio.

47. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es un comprimido.

48. El comprimido de la reivindicación 47, en donde el comprimido se administra por vía oral.

49. El comprimido de la reivindicación 47 o la reivindicación 48, en donde el Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1%, a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% p/p, en donde el Compuesto A está presente como la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

50. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-49, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A está presente en el comprimido de modo que el Compuesto A sea de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

51. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-50, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A en el comprimido es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% p/p.

52. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-51, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/p.

53. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-52, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% p/p.

54. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-53, en donde el bicarbonato de sodio en el comprimido es de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% p/p.

55. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-54, donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de manera que la concentración posológica sea de aproximadamente 10 a aproximadamente el 300 mg del Compuesto A.

56. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-55, en donde el comprimido contiene la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A de modo que la dosis es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 135 mg o aproximadamente 160 mg del Compuesto A.

57. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 47-56, en donde

(a) la fase intragranular comprende:

15% a 30% p/p de una sal de monocitrato monohidratado Forma A del Compuesto A y al menos uno de los siguientes:

10% a 60% p/p de celulosa microcristalina;

5% a 10% p/p de hipromelosa;

0.1% a 7% p/p de bicarbonato de sodio;

0.1% a 2% p/p de estearato de magnesio; y

(b) la fase extragranular comprende:

0.1% a 5% p/p de estearato de magnesio.

58. Una formulación líquida que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.

59. La formulación líquida de la reivindicación 58, que comprende además advantame o neotame.

60. La formulación líquida de la reivindicación 58 o 59, que comprende además un localizador.

61. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-60, en donde el Compuesto A en la formulación líquida es de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 1% a

aproximadamente 8%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 2%, a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 2%, a aproximadamente 7%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% de aproximadamente 4% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 7% p/p.

62. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-61, en donde la formulación líquida se prepara usando una sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A.

63. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-62, en la que la formulación líquida comprende de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 0.1 % p/p de advantame o neotame.

64. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-63, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de ácido cítrico.

65. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-64, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 2 % p/p de cloruro de sodio.

66. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-65, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 % p/p de bicarbonato de sodio.

67. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 62-66, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 8.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 7.0;

aproximadamente 2.0 a aproximadamente 6.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 5.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 3.5; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 3.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 7.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 6.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5.0; aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.5; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4.0; aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5; o aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.0.

68. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5 o aproximadamente 8.0.

69. La formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 58-68, en donde la formulación líquida tiene un pH de aproximadamente 3.0.

70. Un método para tratar una enfermedad donde la interacción de menina-MLL desempeña una función que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, comprimido o formulación líquida de una cualquiera de las reivindicaciones previas a un sujeto que lo necesita.

71. Un método de tratamiento de una enfermedad en donde la interacción menina-MLL desempeña un papel que comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

72. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, composición

farmacéutica, comprimido o formulación líquida del Compuesto A de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un sujeto que lo necesita.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el cáncer es un cáncer hemático.

74. El método de la reivindicación 72 o reivindicación 73, en donde el cáncer es una leucemia.

75. El método de la reivindicación 72 o reivindicación 73, en donde el cáncer es un linfoma.

76. El método de una cualquiera de las realizaciones 72-74, en donde el cáncer es leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia positiva para MLL, leucemia inducida por MLL, reordenamiento del gen lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A), leucemia asociada con un reordenamiento de la MLL o un reordenamiento del gen *MLL*, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia relacionada con terapia, síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), neoplasia mieloproliferativa (MPN), neoplasia de células plasmáticas, mieloma múltiple, mielodisplasia, linfoma cutáneo de linfocitos T, neoplasia linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, timoma, carcinoma tímico, micosis fungoide, síndrome de Alibert-Bazin, granuloma fungoide, síndrome de Sézary, tricoleucemia, leucemia prolinfocítica de linfocitos T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia meníngea, leptomeningitis leucémica, meningitis leucémica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno) o macroglobulinemia de Waldenstrom.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 72-74, en donde el cáncer es una leucemia mieloide aguda mutada por nucleofosmina (NPM1) abstracta (es decir, leucemia mieloide aguda de $NPM1^{mut}$).

78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 72-74, en donde el cáncer es un reordenamiento del gen de lisina metiltransferasa 2A (KMT2Ar o KMT2A).

79. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 70-78, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, composición farmacéutica, comprimido o formulación líquida se administra a una dosificación del Compuesto A de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 70-79, donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, la composición farmacéutica, el comprimido o la formulación líquida se administra en una dosificación del Compuesto A de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 110 mg, 135 mg, 160 mg, 185 mg, 220 mg o aproximadamente 270 mg como equivalentes de base libre dos veces al día.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 70-80, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, la composición farmacéutica, el comprimido o la formulación líquida se administra en una dosificación de aproximadamente 65 mg/m^2, 95 mg/m^2 o 160 mg/m^2 como equivalentes de base libre dos veces al día.

82. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 70-81, en donde la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A, composición farmacéutica, comprimido o formulación líquida se administra sin tener en cuenta los alimentos.

83. Un método para preparar comprimidos que comprenden la sal de citrato de la Forma A del Compuesto A, comprendiendo el método:

(a) mezclar la sal de monocitrato monohidratado de la Forma A del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable;

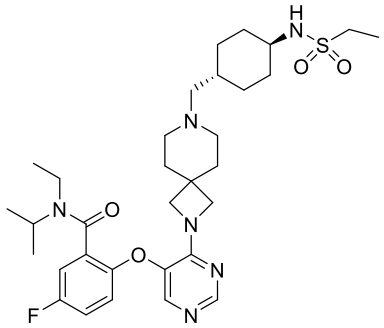
(b) añadir un carbonato;

(c) mezclar; y

(d) comprimir la mezcla en comprimidos.

RESUMEN

La presente divulgación se refiere a una nueva sal y formas de sal del Compuesto A.



(Compuesto A)

La divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen formas de sal o sal de citrato del Compuesto A y al uso terapéutico de dichas sales, formas de sal y composiciones de las mismas.

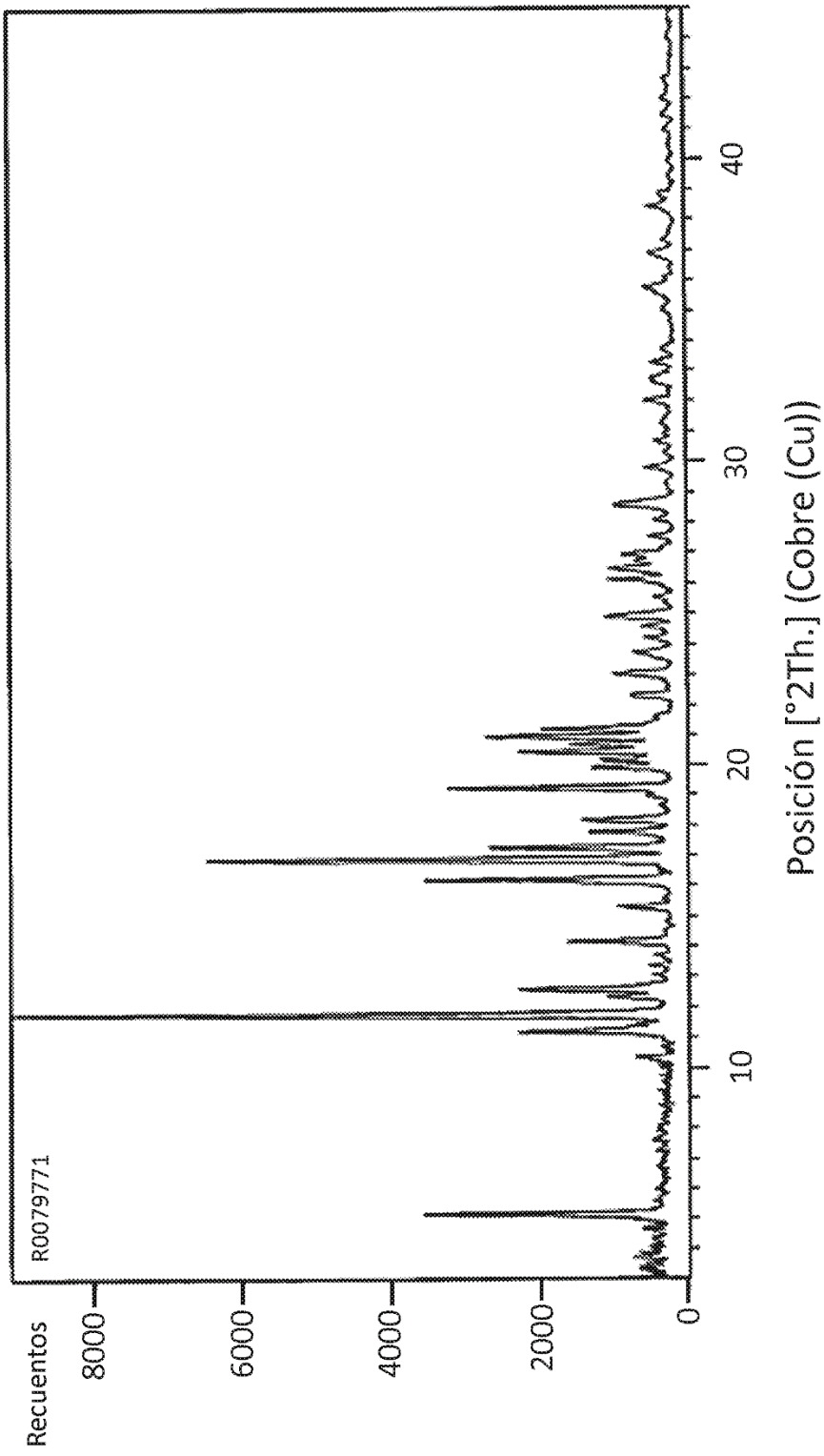

Recuentos
8000
6000
4000
2000
0
R0079771
10
20
30
40
Posición [°2Th.] (Cobre (Cu))

FIG. 1A

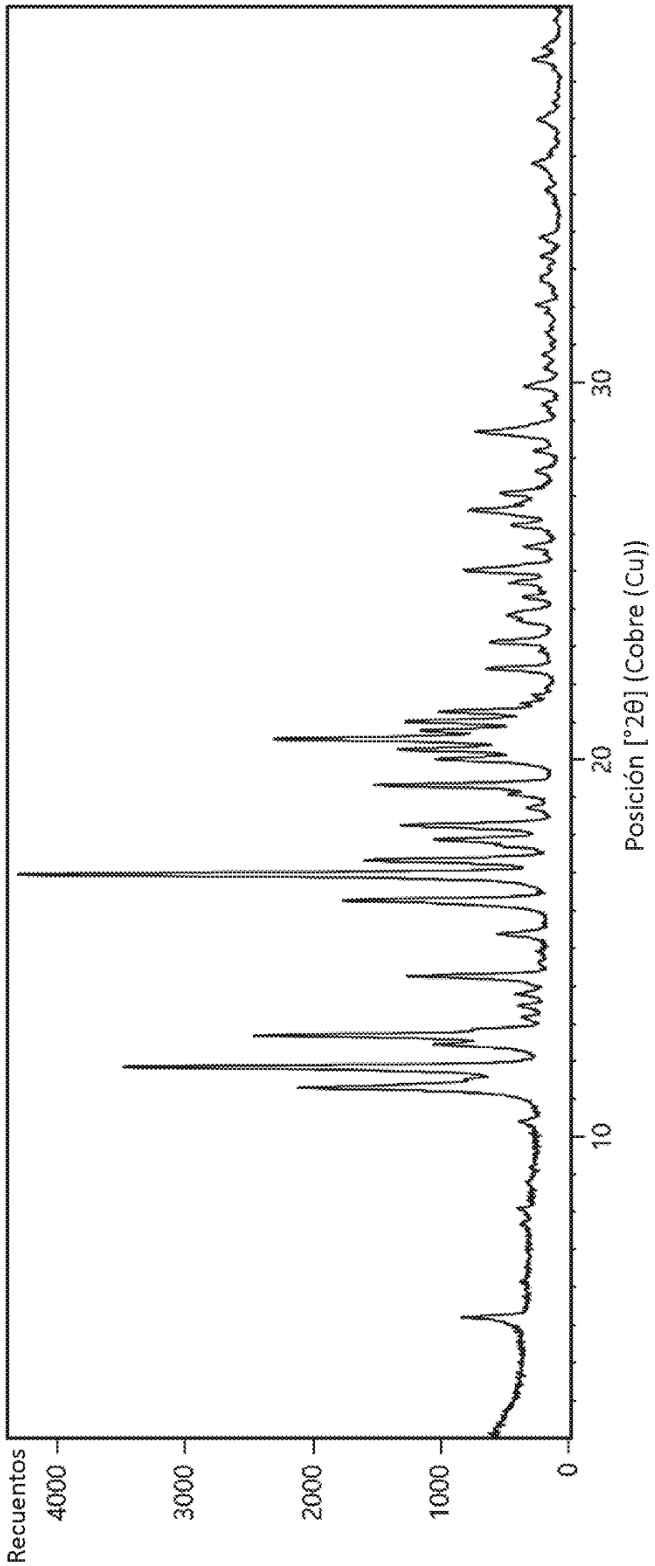


FIG. 1B

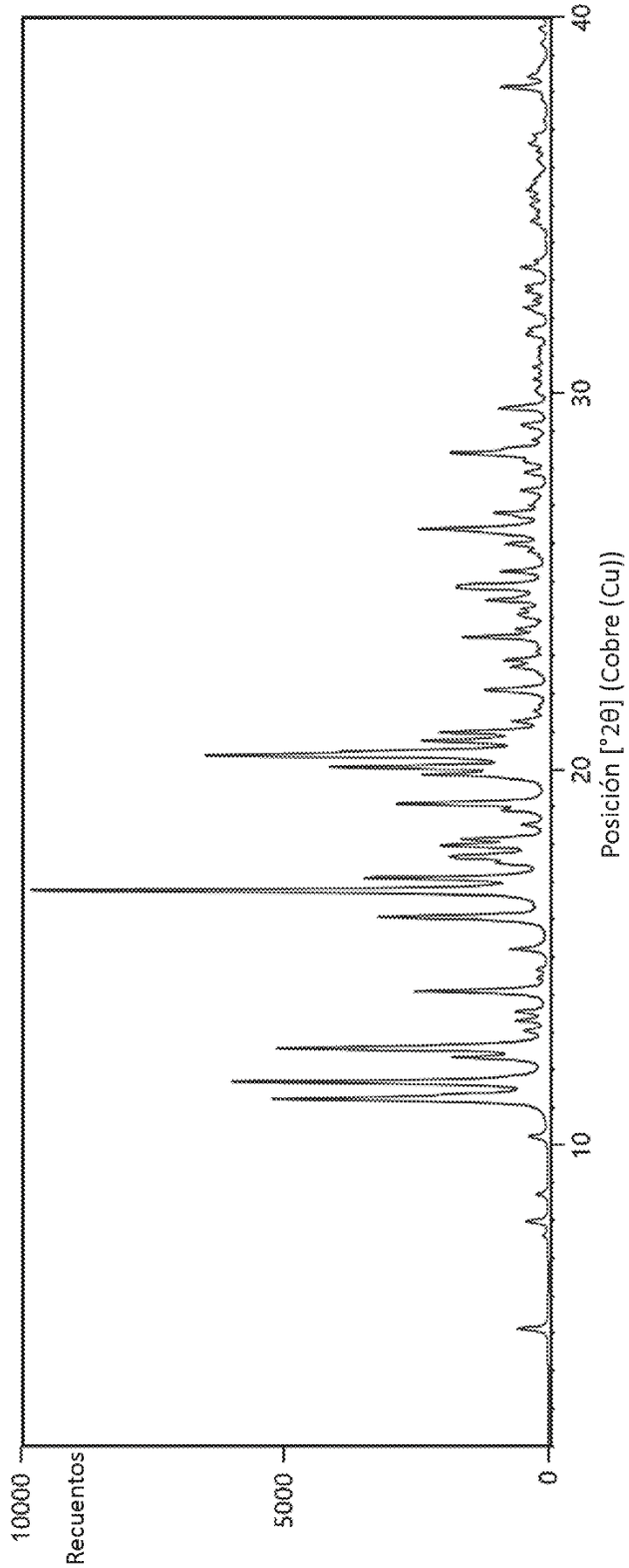


FIG. 1C

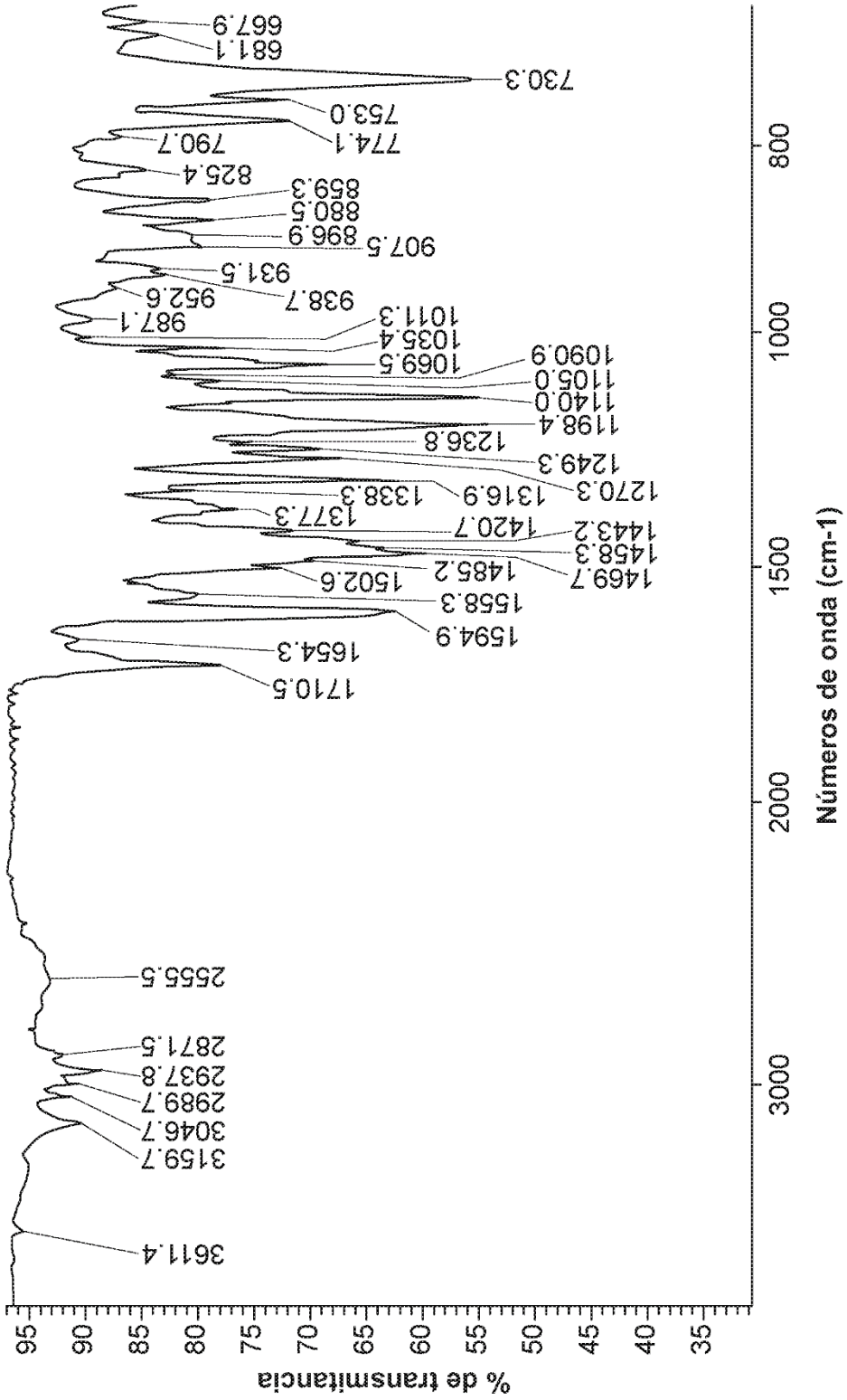

% de transmitancia
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
Números de onda (cm-1)
3000
2000
1500
1000
800
3611.4
3159.7
3046.7
2989.7
2937.8
2871.5
2555.5
1710.5
1654.3
1594.9
1558.3
1502.6
1485.2
1469.7
1458.3
1443.2
1420.7
1377.3
1338.3
1316.9
1270.3
1249.3
1236.8
1198.4
1140.0
1105.0
1090.9
1069.5
1035.4
1011.3
987.1
952.6
938.7
931.5
907.5
896.9
880.5
859.3
825.4
790.7
774.1
753.0
730.3
681.1
667.9

FIG. 2

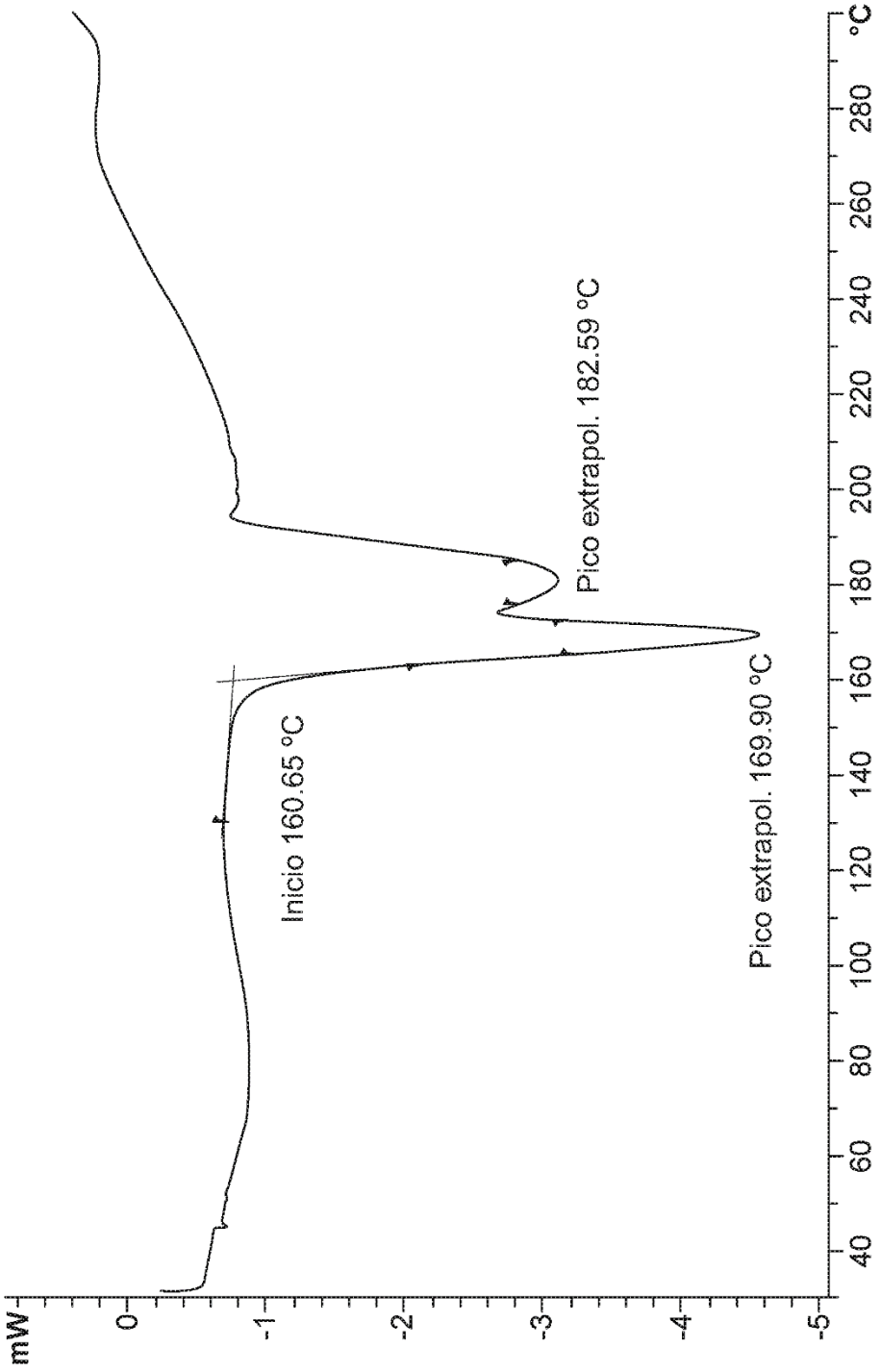

mW
0
-1
-2
-3
-4
-5
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
Inicio 160.65 °C
Pico extrapol. 182.59 °C
Pico extrapol. 169.90 °C

FIG. 3

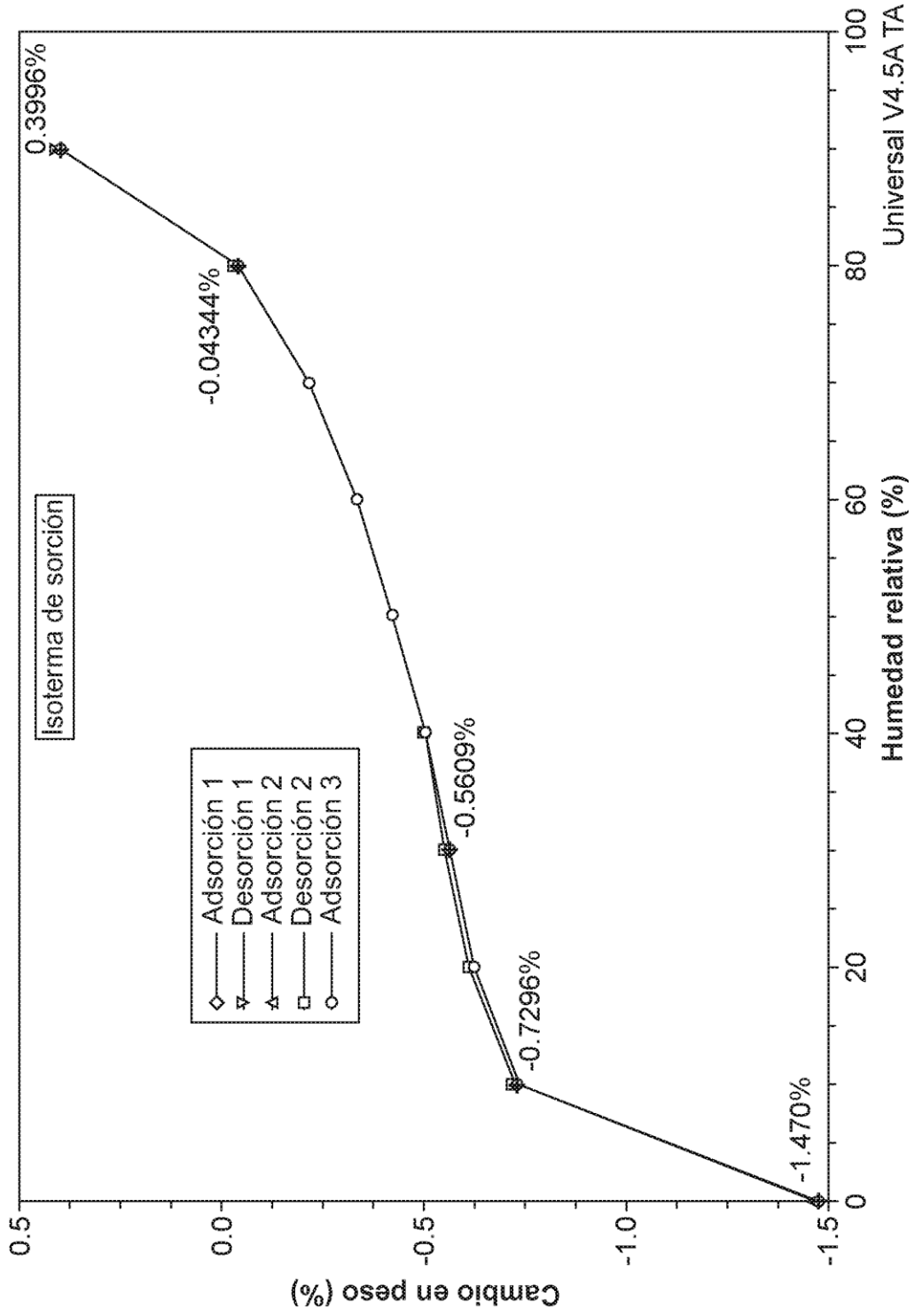
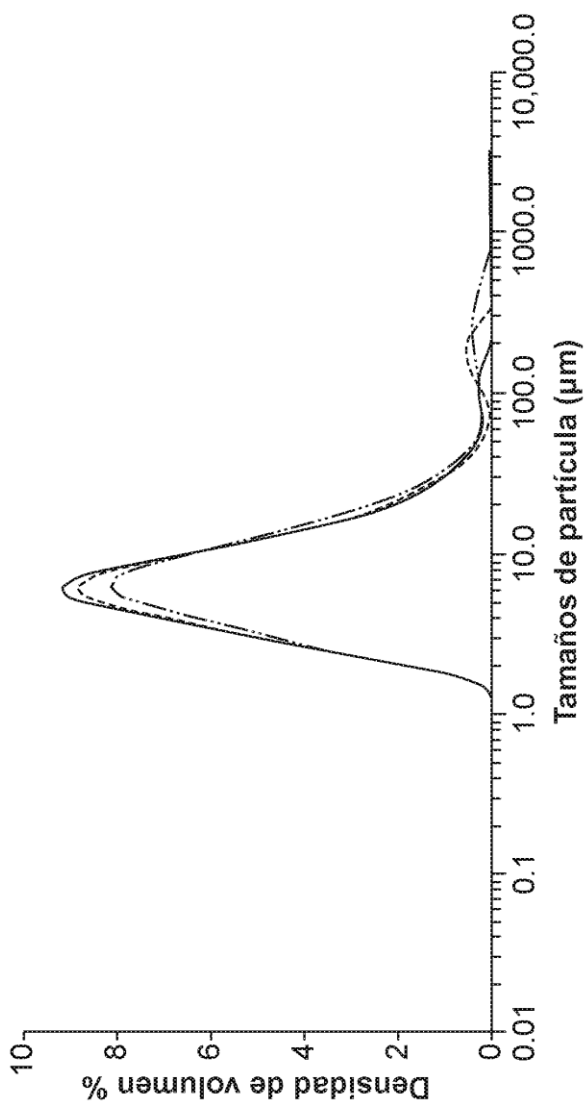

Isoterma de sorción
Adsorción 1
Desorción 1
Adsorción 2
Desorción 2
Adsorción 3
0.3996%
-0.04344%
-0.5609%
-0.7296%
-1.470%
Cambio en peso (%)
Humedad relativa (%)
Universal V4.5A TA
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
0
20
40
60
80
100

FIG. 4



	N.º de Registro	Dx (10) (µm)	Dx (50) (µm)	Dx (90) (µm)	D [4,3] (µm)	Oscurecimiento del láser (%)
	1	2.95	7.15	23.9	20.9	12.47
	2	2.93	6.67	19.5	13.9	12.83
	3	2.93	6.51	17.6	10.1	13.00
Media		2.94	6.78	20.3	15.01	12.76
1xDesv Est		0.0139	0.335	3.26	5.47	0.27
1xRSD (%)		0.472	4.94	16.0	36.6	2.13

FIG. 5

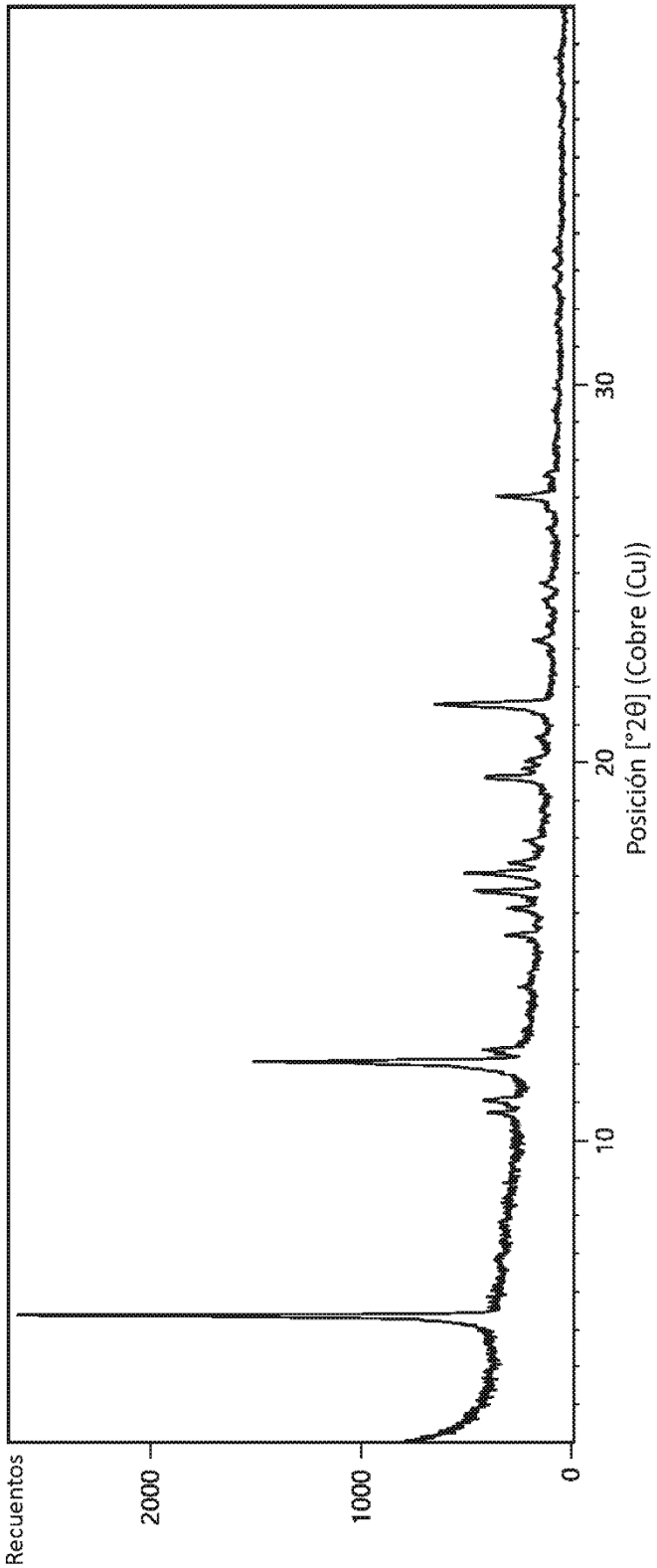


FIG. 6A

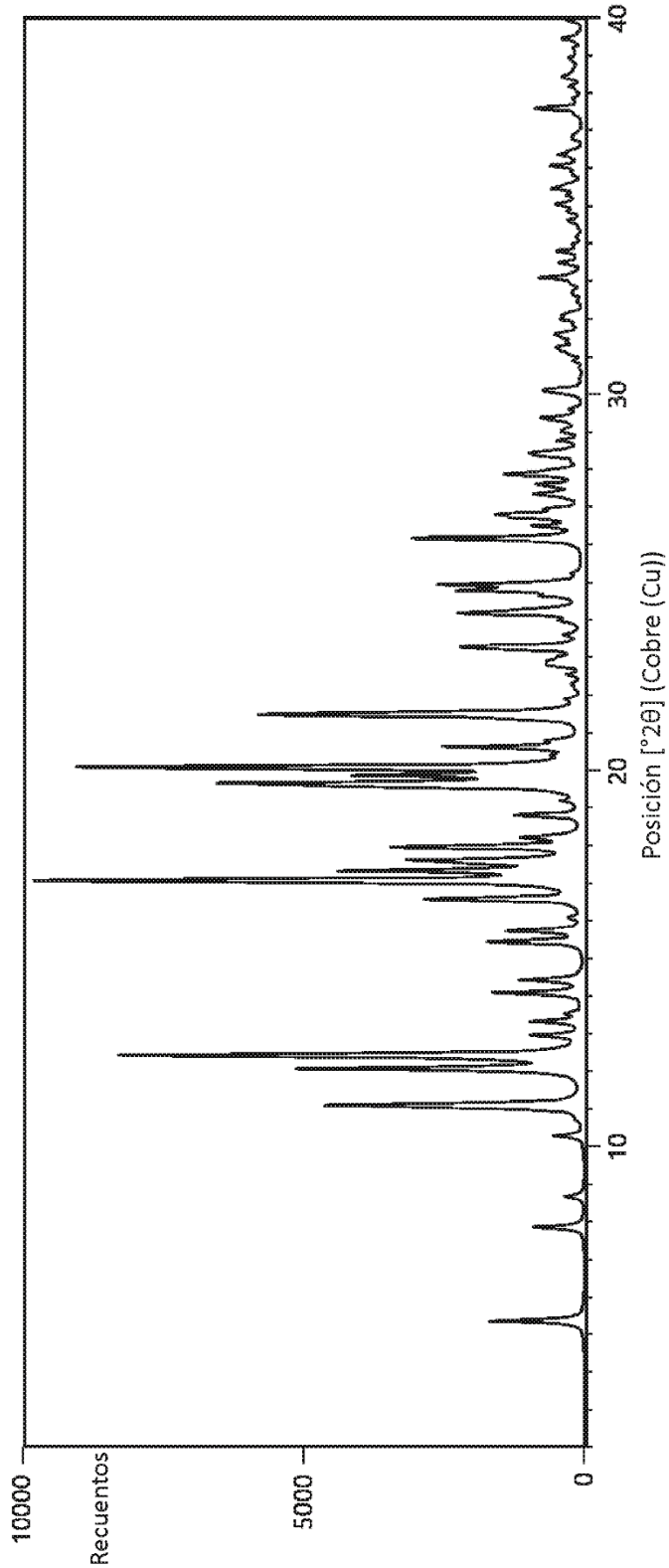


FIG. 6B

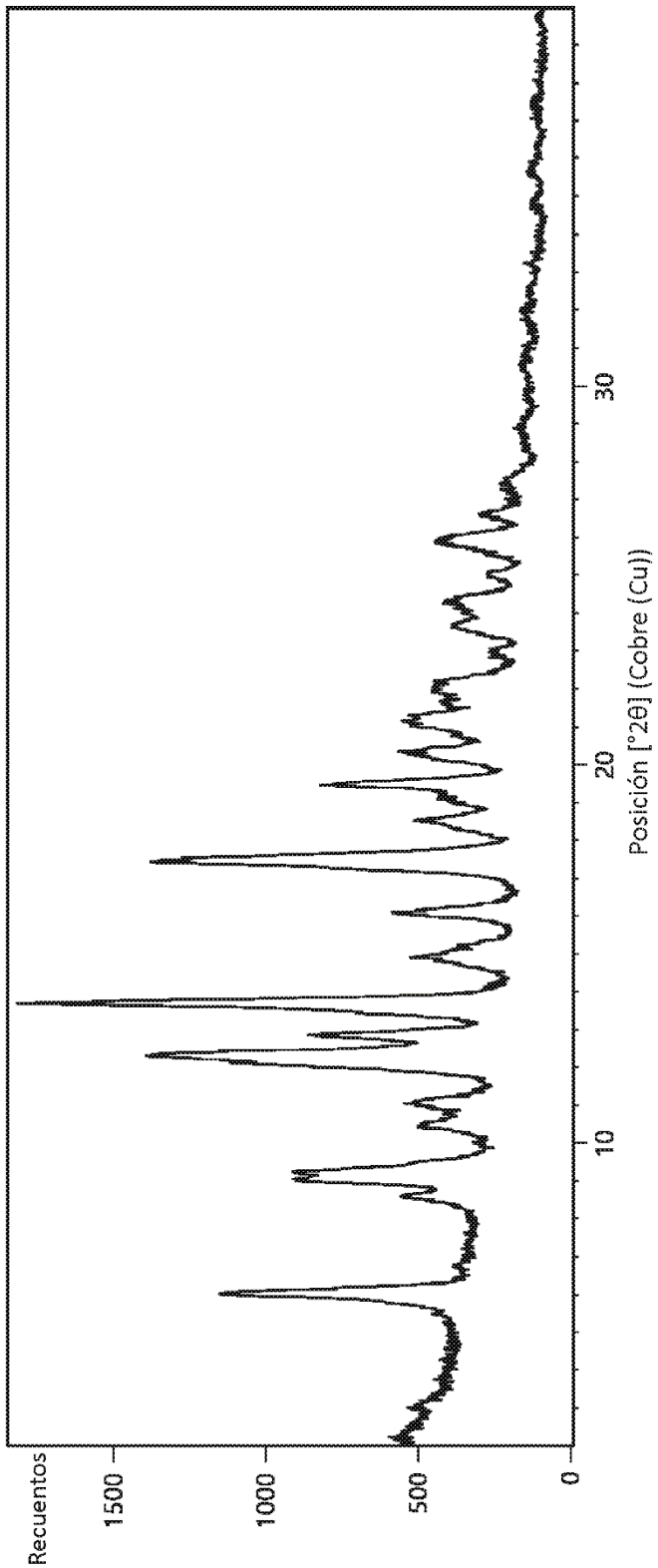


FIG. 7

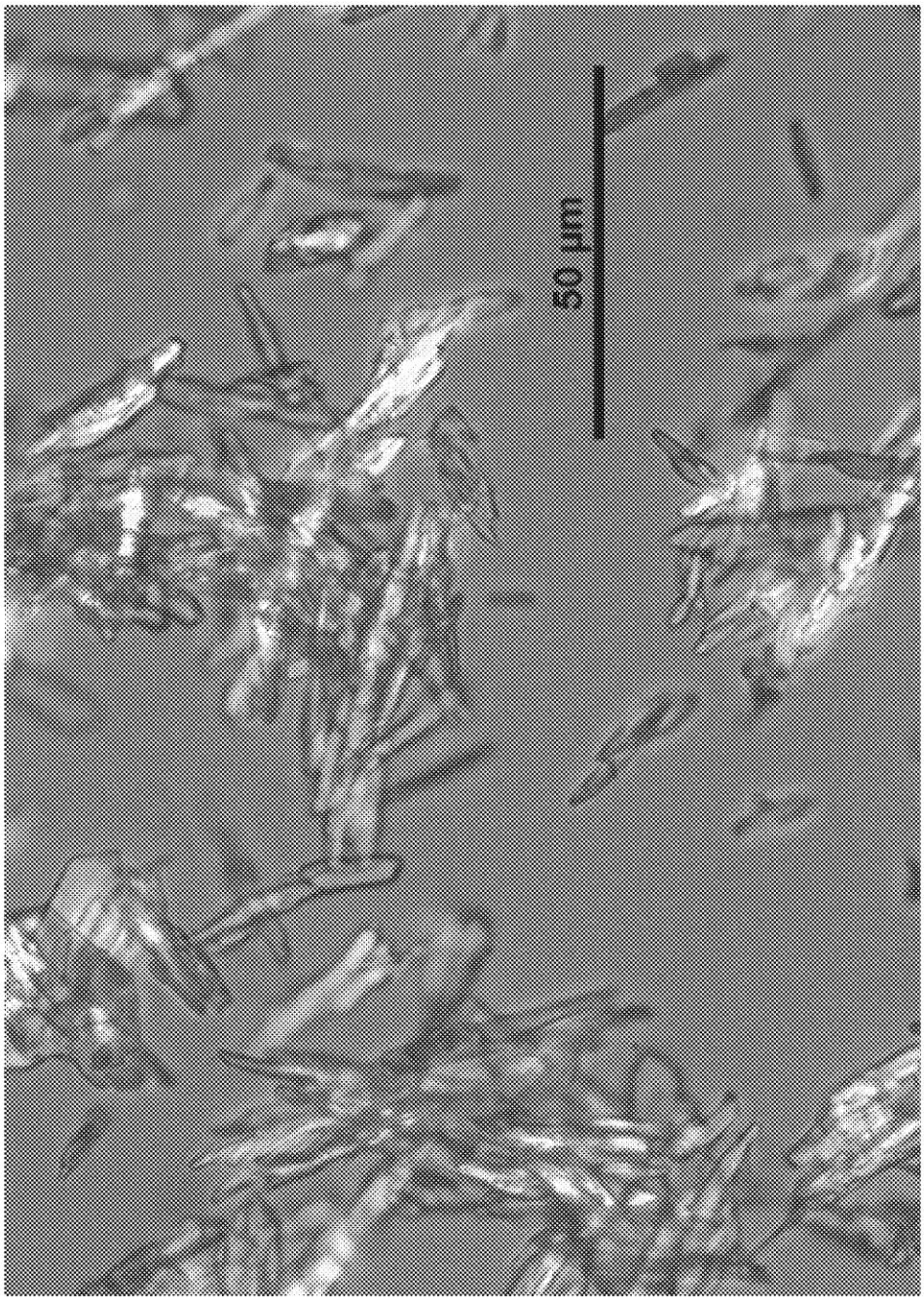


FIG. 8

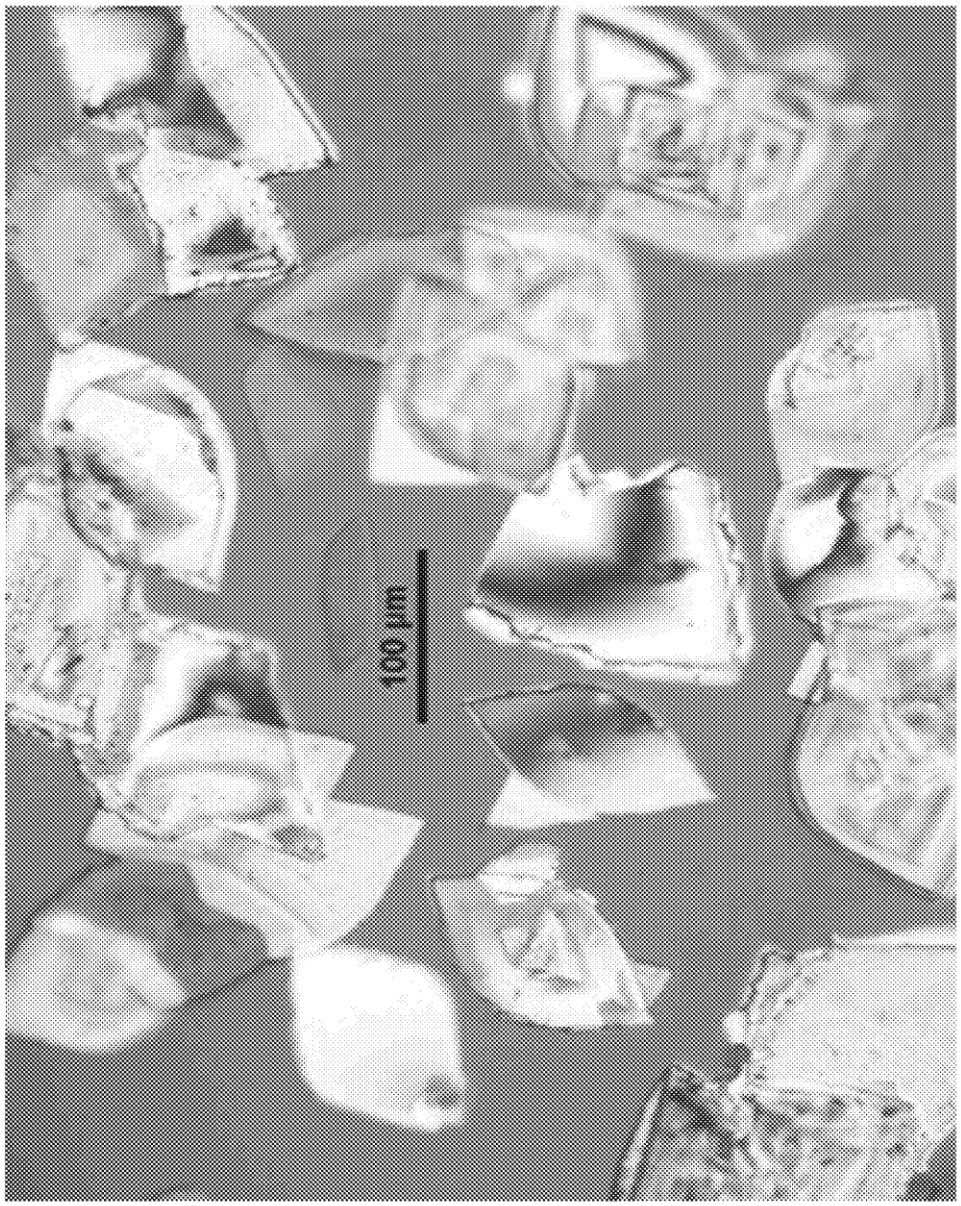


FIG. 9

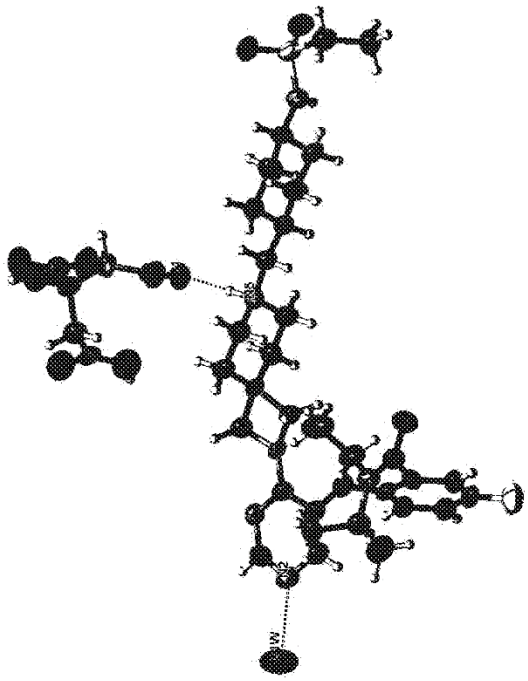


FIG. 11

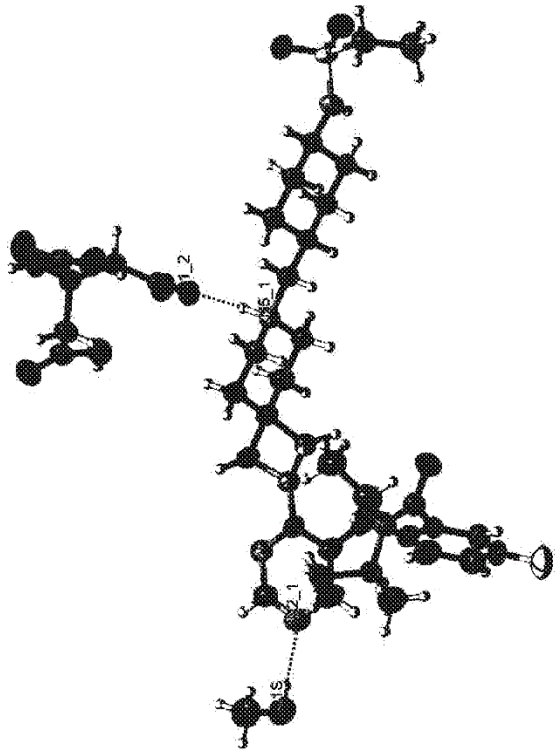


FIG. 10

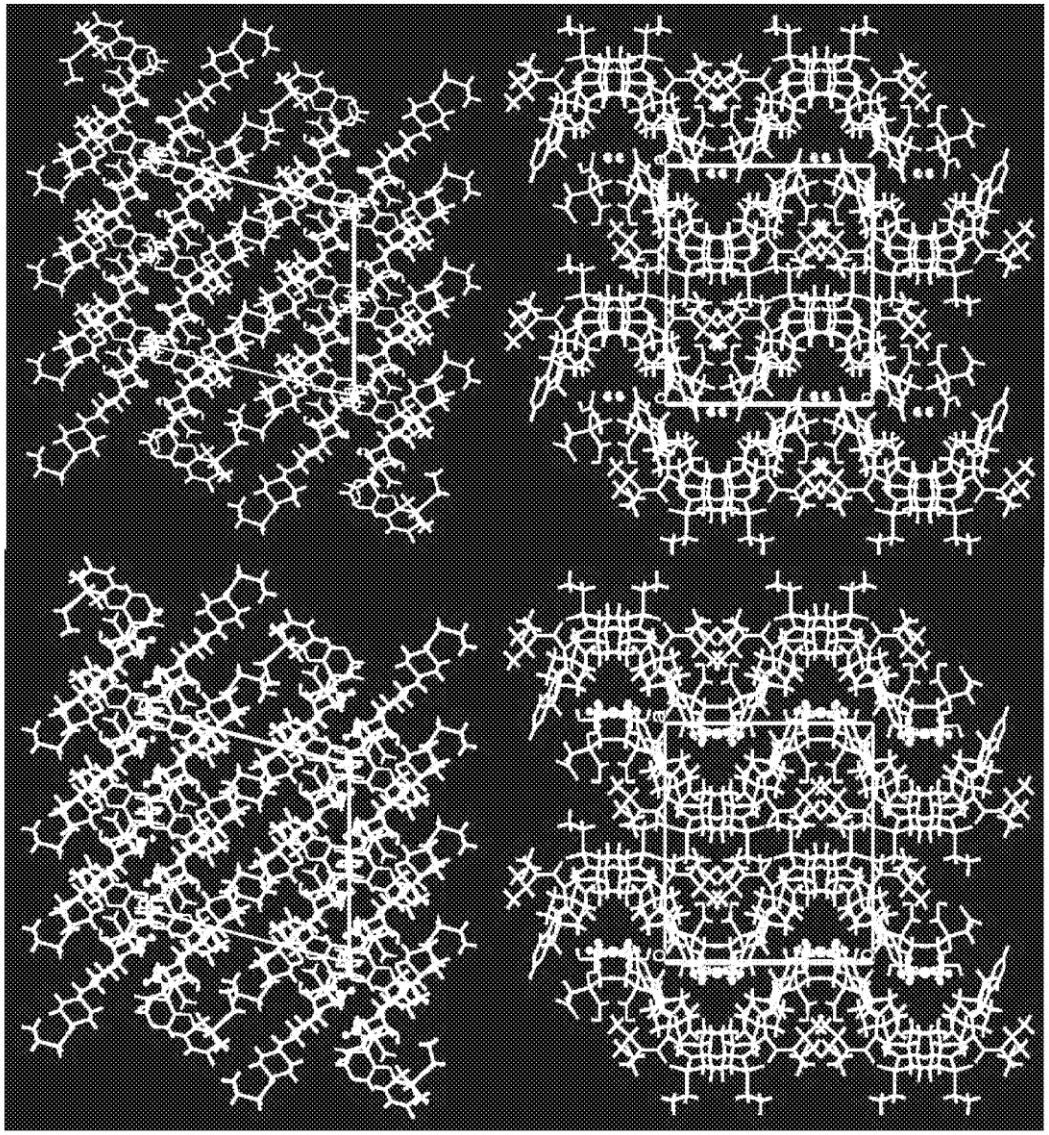


FIG. 12

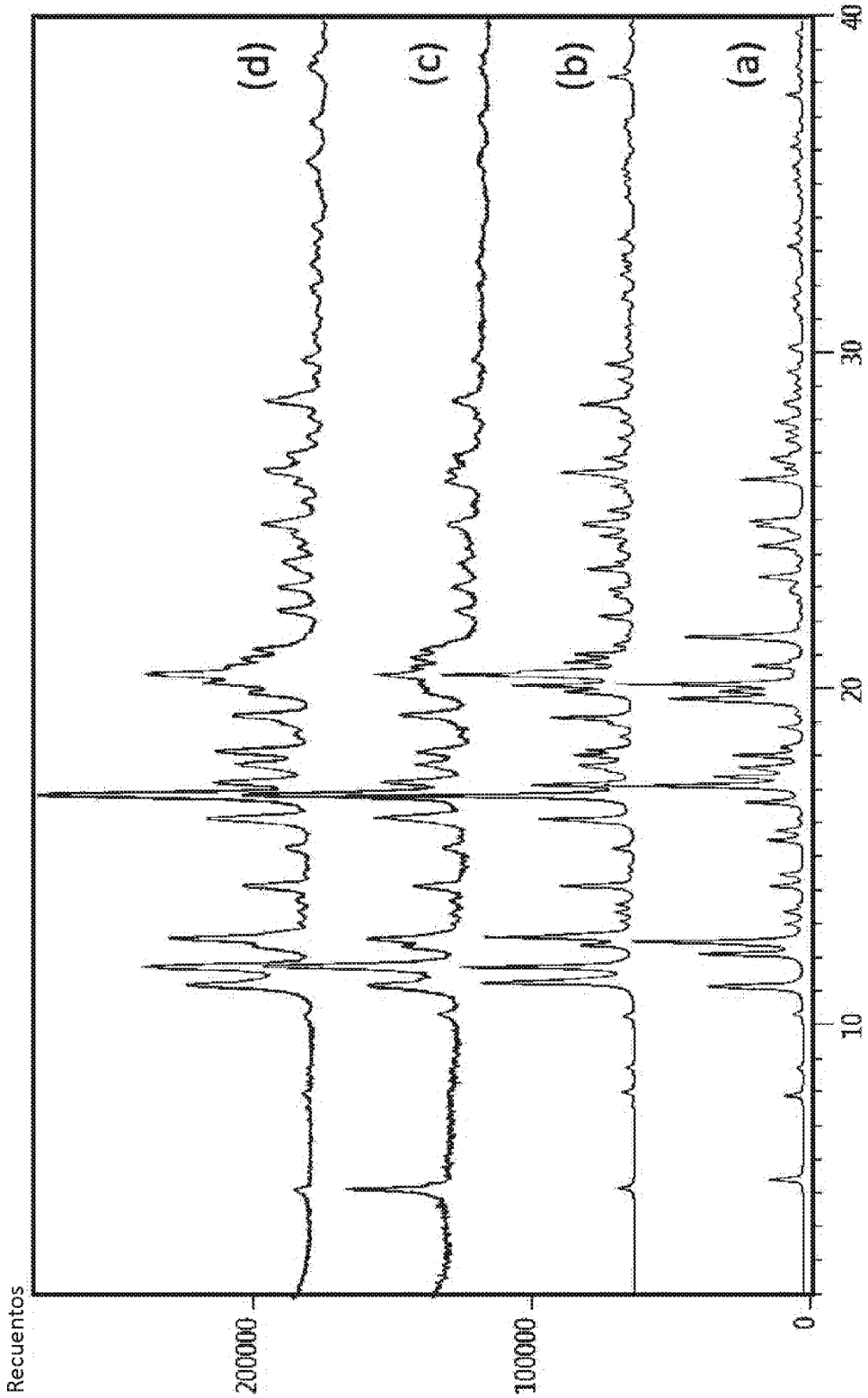


FIG. 13

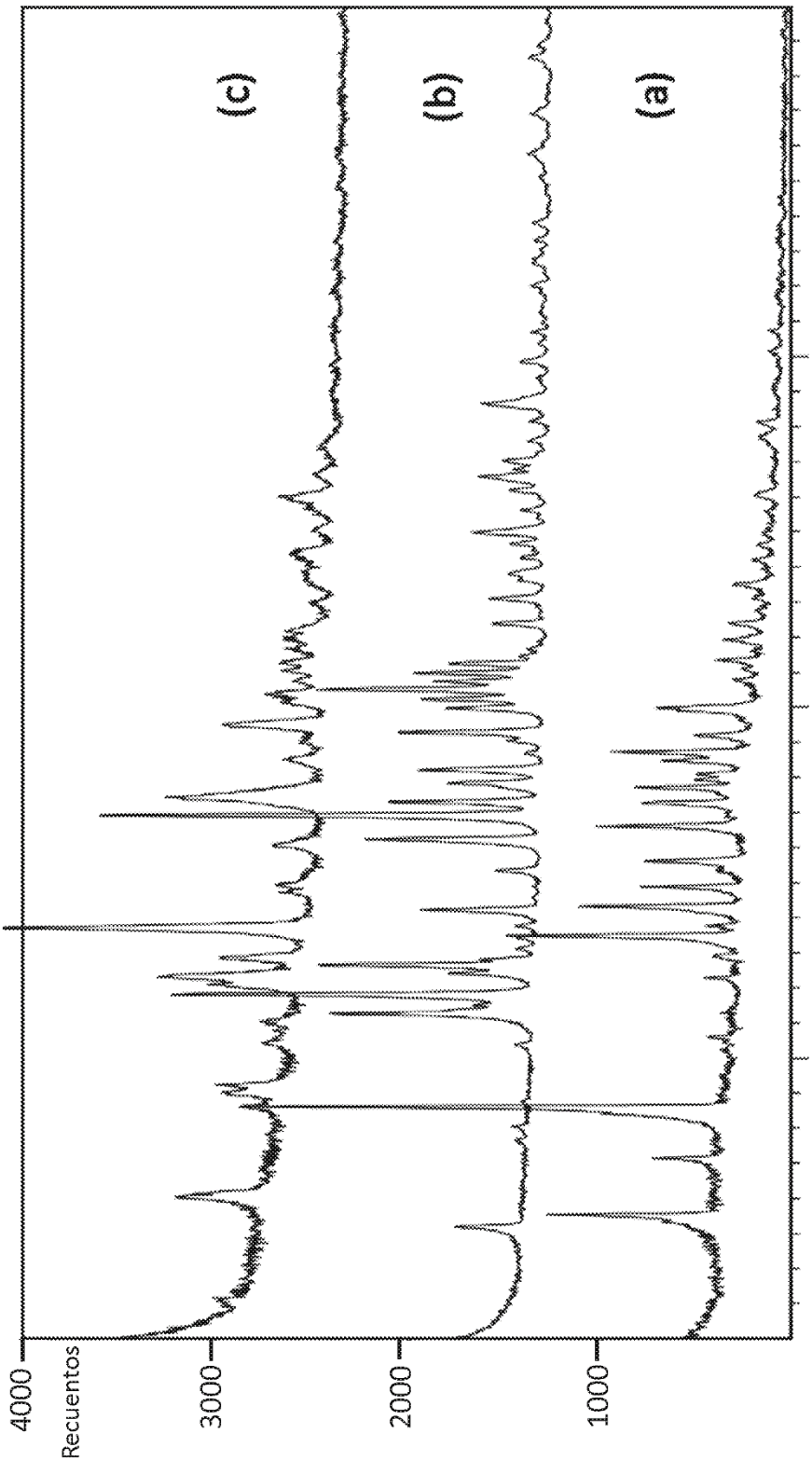

(c)
(b)
(a)
4000
3000
2000
1000
Recuentos
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 14

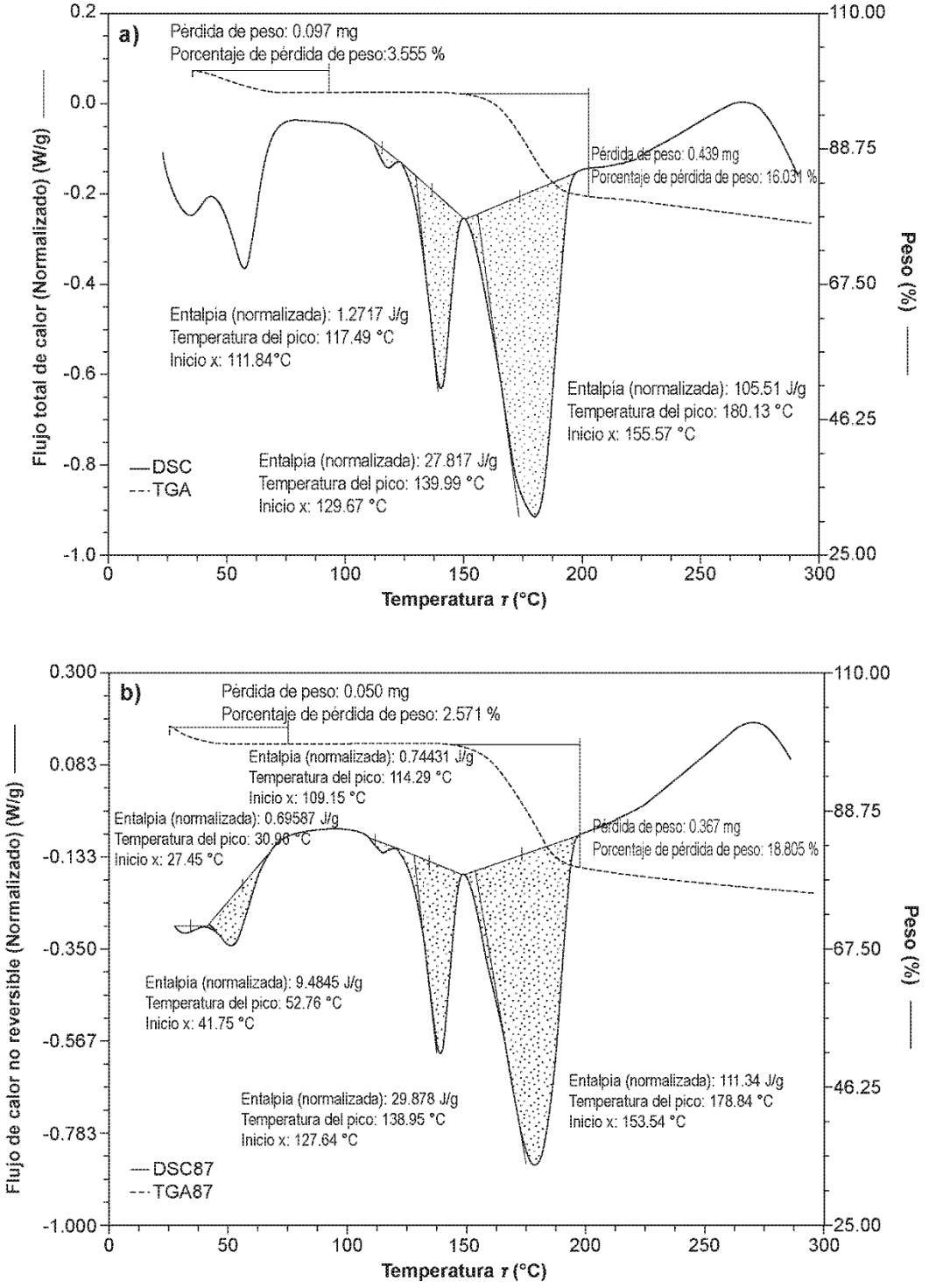

a)
Pérdida de peso: 0.097 mg
Porcentaje de pérdida de peso:3.555 %
Pérdida de peso: 0.439 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 16.031 %
Entalpía (normalizada): 1.2717 J/g
Temperatura del pico: 117.49 °C
Inicio x: 111.84°C
Entalpía (normalizada): 105.51 J/g
Temperatura del pico: 180.13 °C
Inicio x: 155.57 °C
Entalpía (normalizada): 27.817 J/g
Temperatura del pico: 139.99 °C
Inicio x: 129.67 °C
—DSC
---TGA
Flujo total de calor (Normalizado) (W/g)
Peso (%)
Temperatura T (°C)
b)
Pérdida de peso: 0.050 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 2.571 %
Entalpía (normalizada): 0.74431 J/g
Temperatura del pico: 114.29 °C
Inicio x: 109.15 °C
Entalpía (normalizada): 0.69587 J/g
Temperatura del pico: 30.96 °C
Inicio x: 27.45 °C
Pérdida de peso: 0.367 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 18.805 %
Entalpía (normalizada): 9.4845 J/g
Temperatura del pico: 52.76 °C
Inicio x: 41.75 °C
Entalpía (normalizada): 29.878 J/g
Temperatura del pico: 138.95 °C
Inicio x: 127.64 °C
Entalpía (normalizada): 111.34 J/g
Temperatura del pico: 178.84 °C
Inicio x: 153.54 °C
—DSC87
---TGA87
Flujo de calor no reversible (Normalizado) (W/g)
Peso (%)
Temperatura T (°C)

FIG. 15

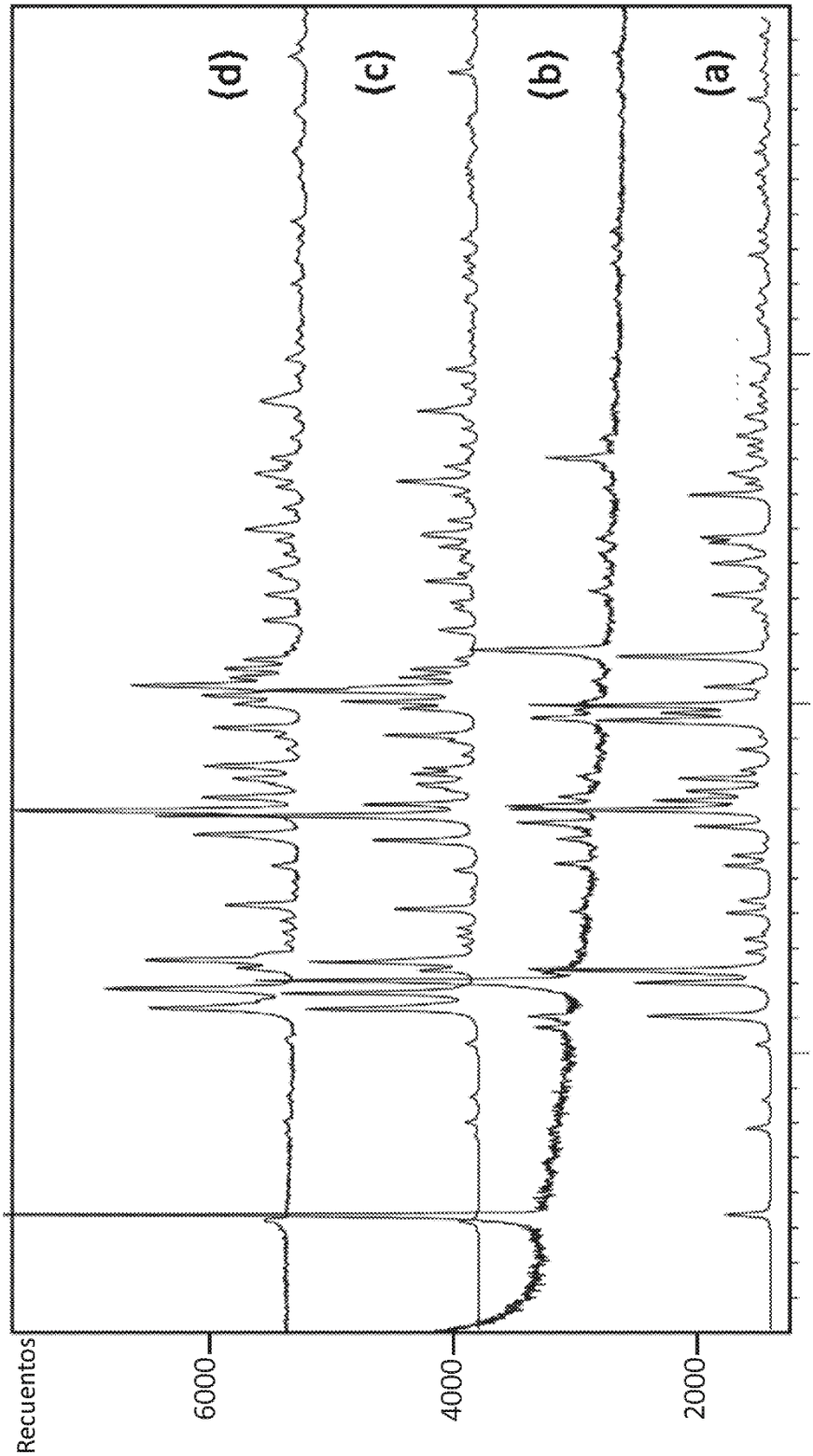


FIG. 16

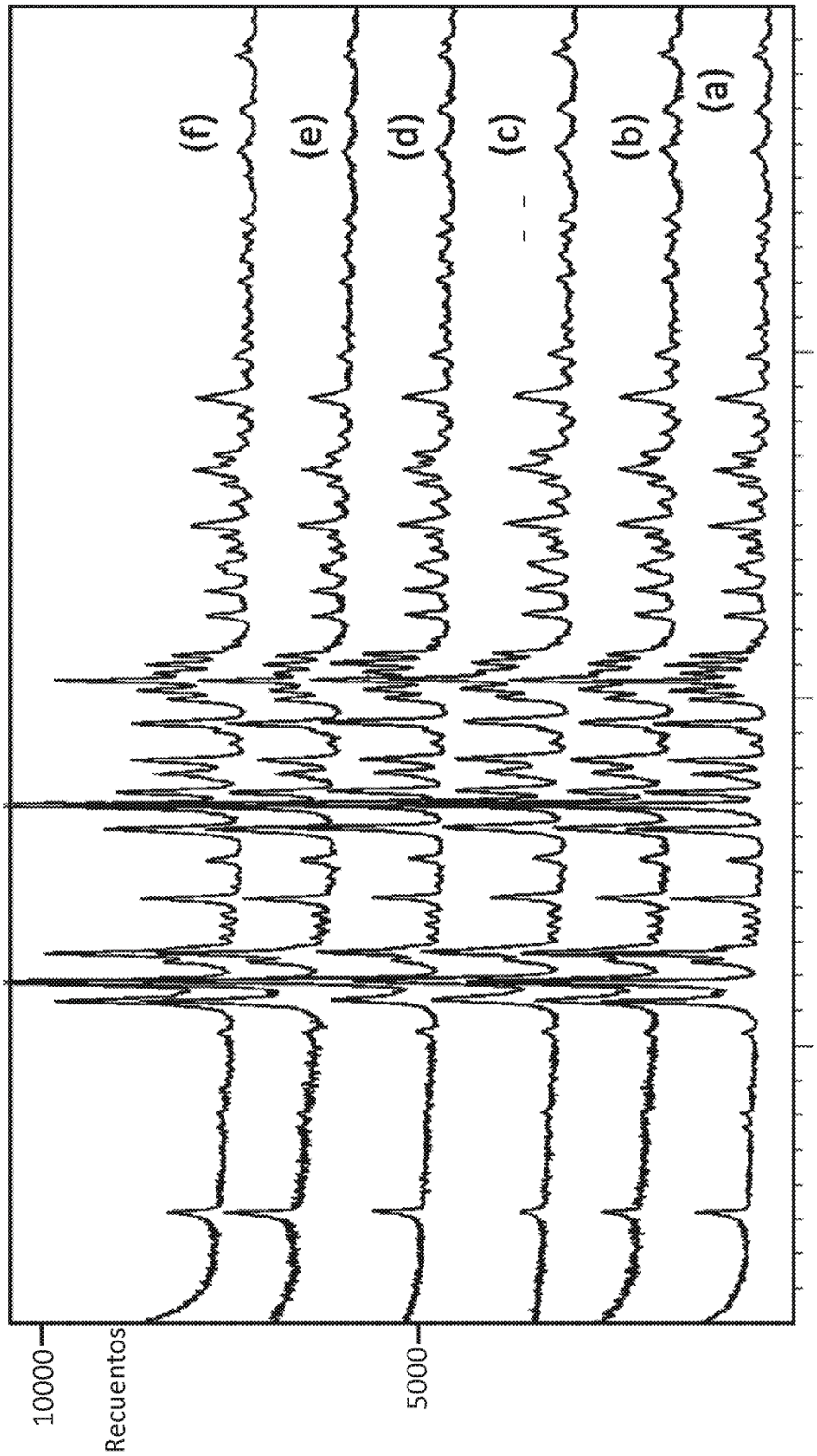


FIG. 17

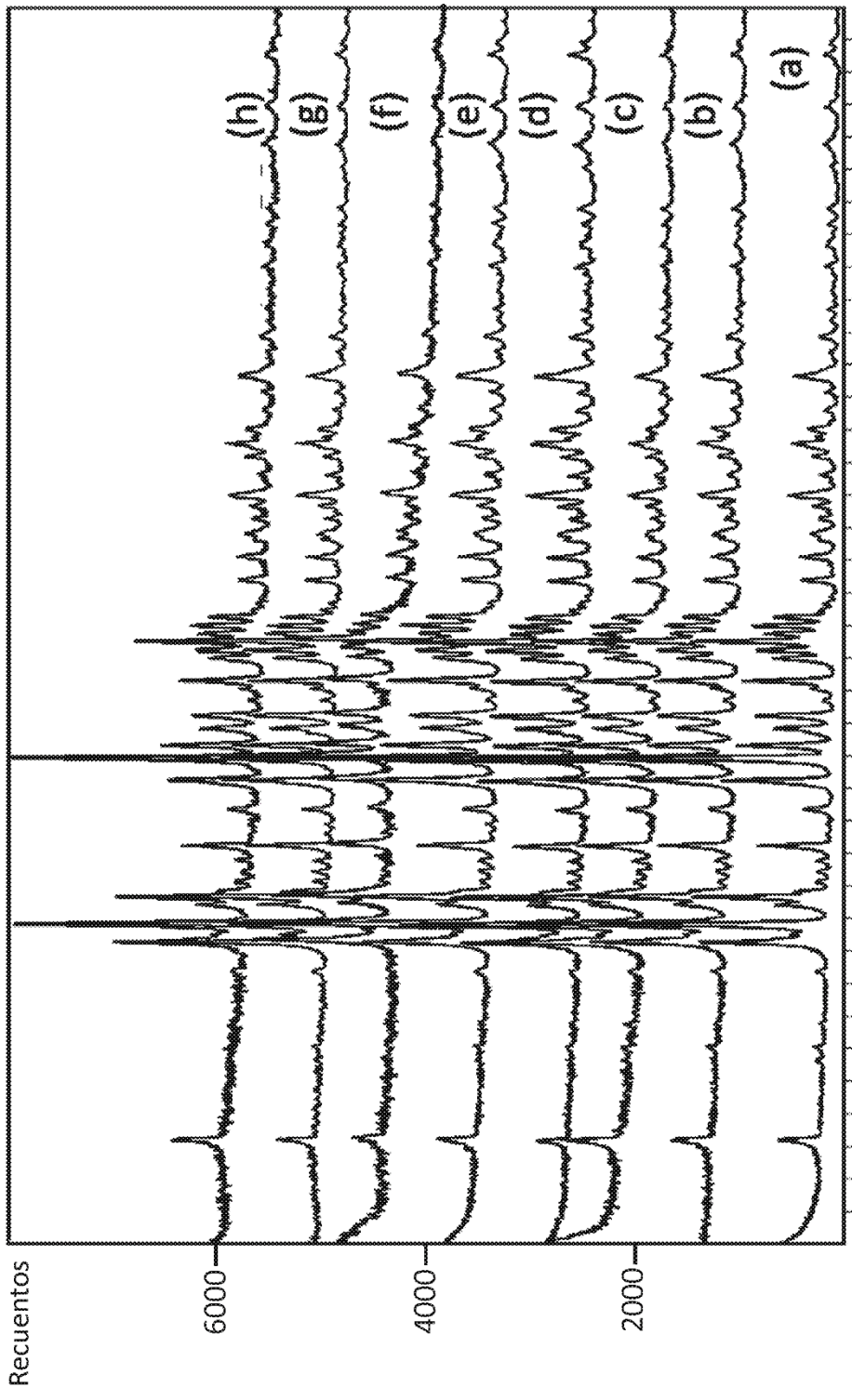

Recuentos
6000
4000
2000
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)

FIG. 18

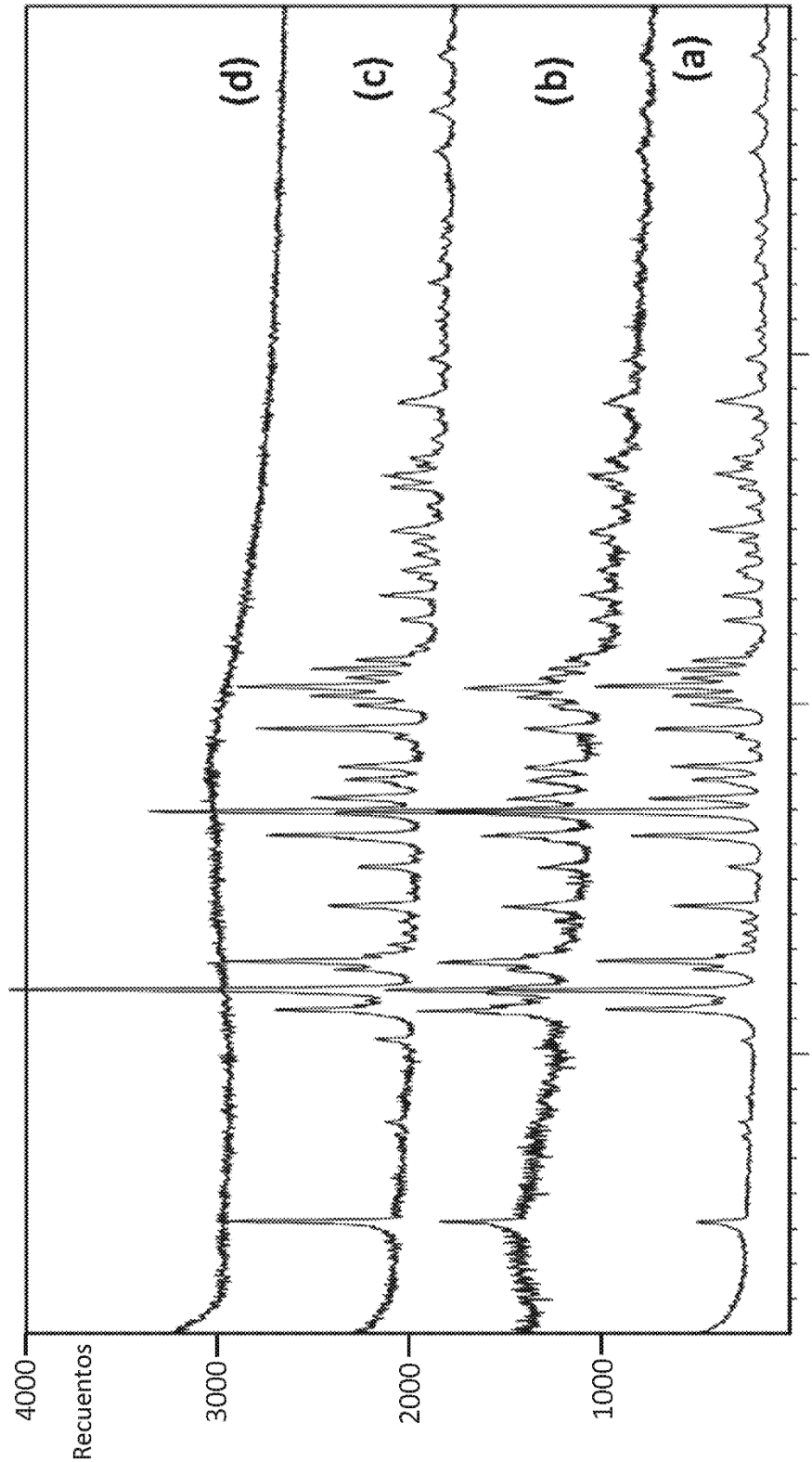

(d)
(c)
(b)
(a)
4000
3000
2000
1000
Recuentos
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 19

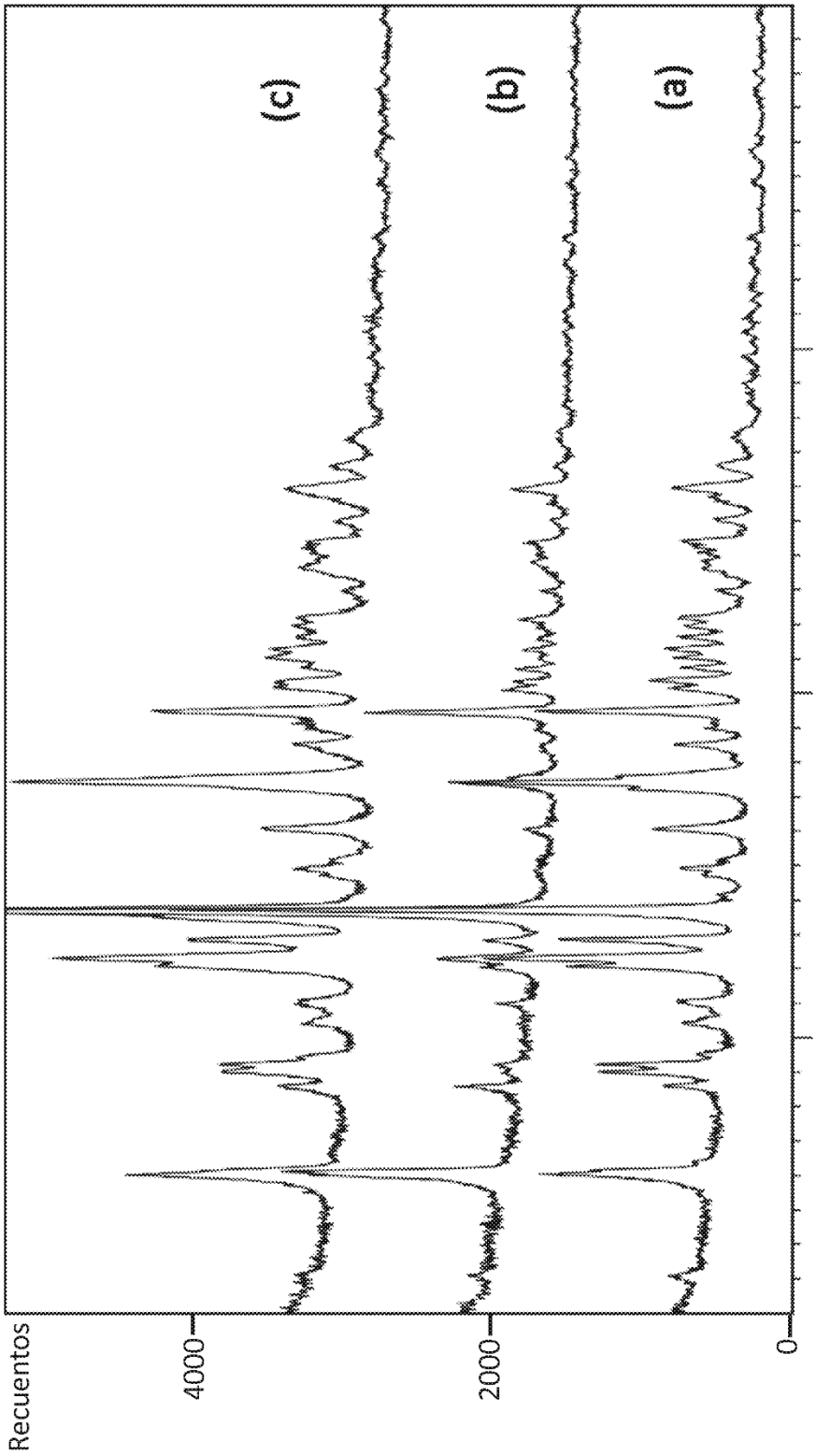


FIG. 20

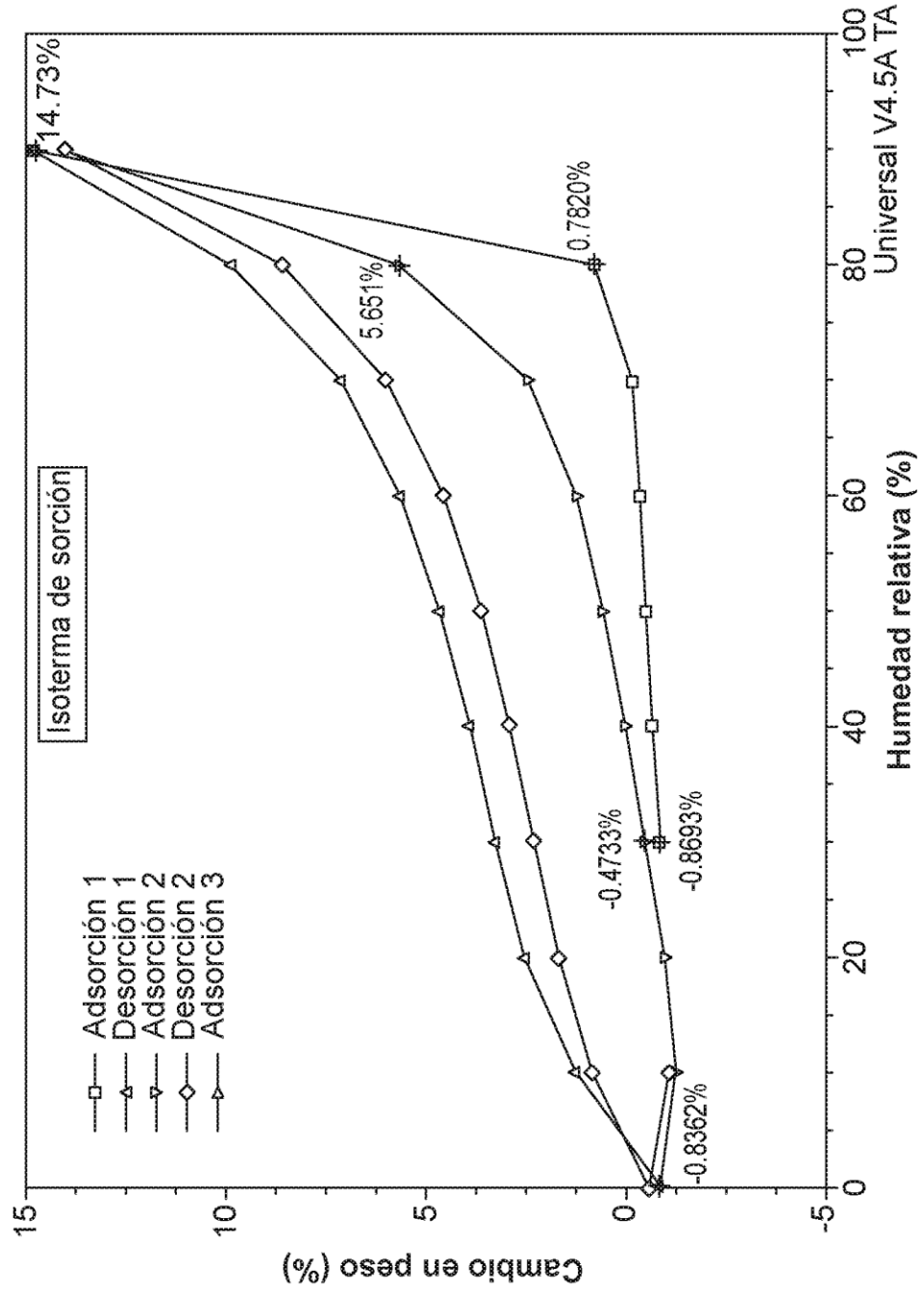

Isoterma de sorción
Adsorción 1
Desorción 1
Adsorción 2
Desorción 2
Adsorción 3
14.73%
5.651%
0.7820%
-0.4733%
-0.8693%
-0.8362%
Cambio en peso (%)
Humedad relativa (%)
Universal V4.5A TA
15
10
5
0
-5
0
20
40
60
80
100

FIG. 21

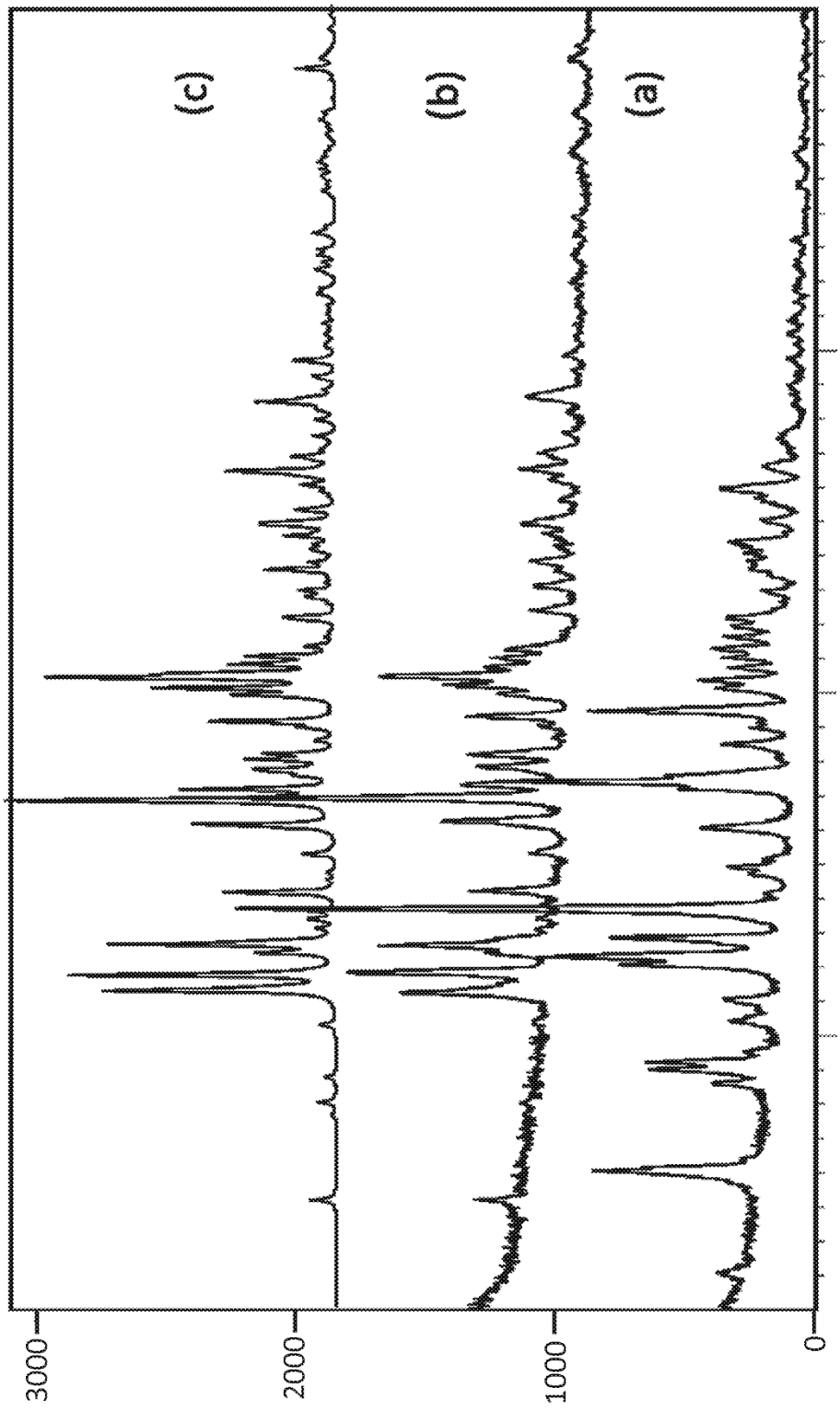


FIG. 22

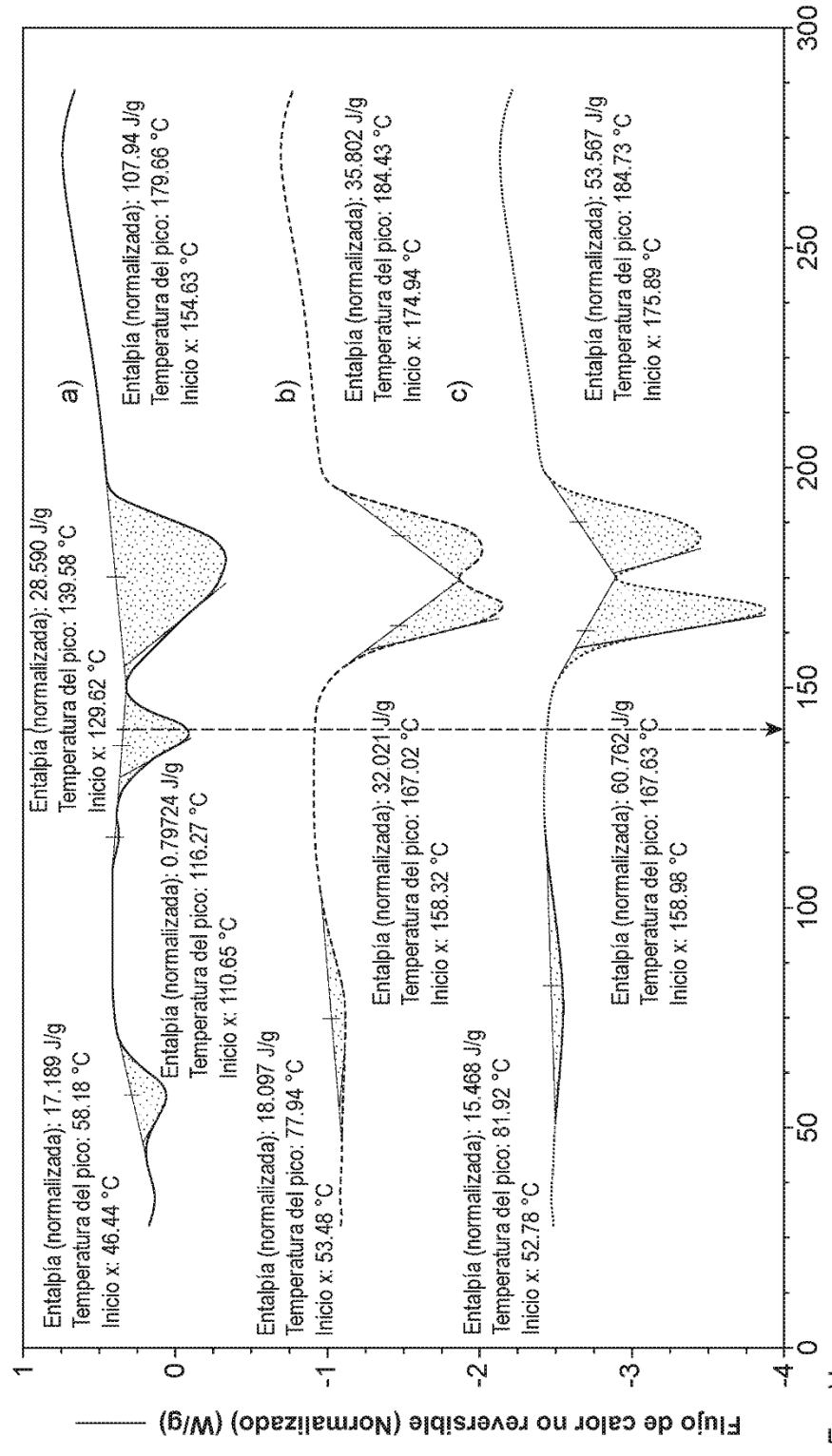

Entalpía (normalizada): 17.189 J/g
Temperatura del pico: 58.18 °C
Inicio x: 46.44 °C
Entalpía (normalizada): 0.79724 J/g
Temperatura del pico: 116.27 °C
Inicio x: 110.65 °C
Entalpía (normalizada): 28.590 J/g
Temperatura del pico: 139.58 °C
Inicio x: 129.62 °C
a)
Entalpía (normalizada): 107.94 J/g
Temperatura del pico: 179.66 °C
Inicio x: 154.63 °C
Entalpía (normalizada): 18.097 J/g
Temperatura del pico: 77.94 °C
Inicio x: 53.48 °C
Entalpía (normalizada): 32.021 J/g
Temperatura del pico: 167.02 °C
Inicio x: 158.32 °C
b)
Entalpía (normalizada): 35.802 J/g
Temperatura del pico: 184.43 °C
Inicio x: 174.94 °C
Entalpía (normalizada): 15.468 J/g
Temperatura del pico: 81.92 °C
Inicio x: 52.78 °C
Entalpía (normalizada): 60.762 J/g
Temperatura del pico: 167.63 °C
Inicio x: 158.98 °C
c)
Entalpía (normalizada): 53.567 J/g
Temperatura del pico: 184.73 °C
Inicio x: 175.89 °C
Flujo de calor no reversible (Normalizado) (W/g)
Exo Up
Temperatura T (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 23

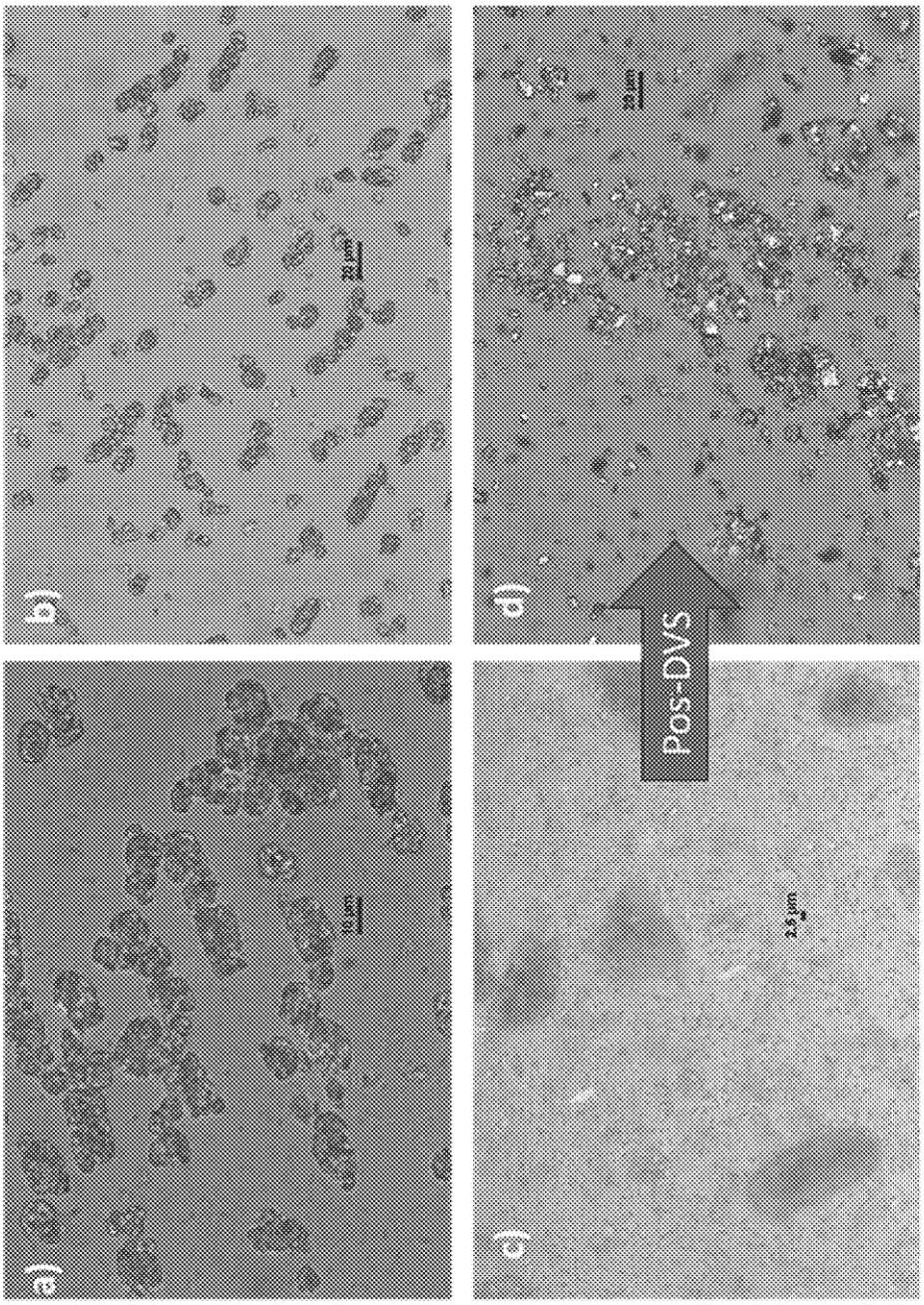


FIG. 24

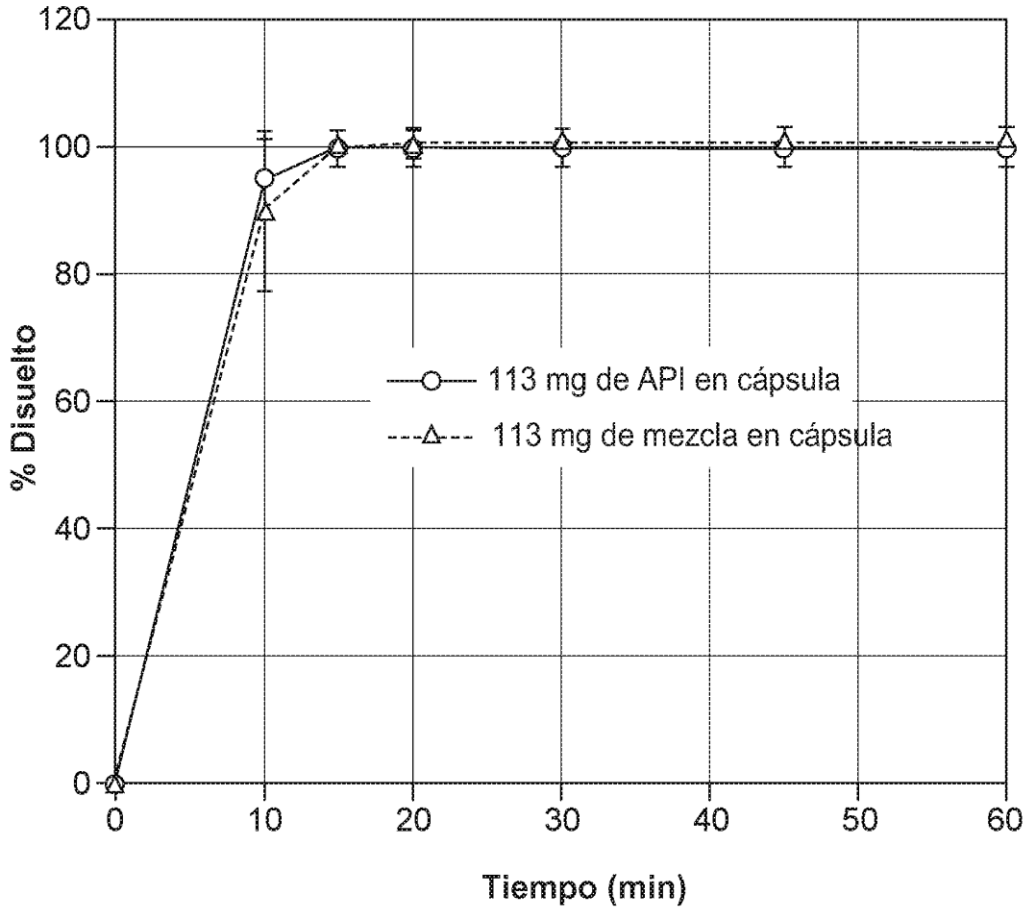

120
100
80
60
40
20
0
% Disuelto
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (min)
113 mg de API en cápsula
113 mg de mezcla en cápsula

FIG. 25

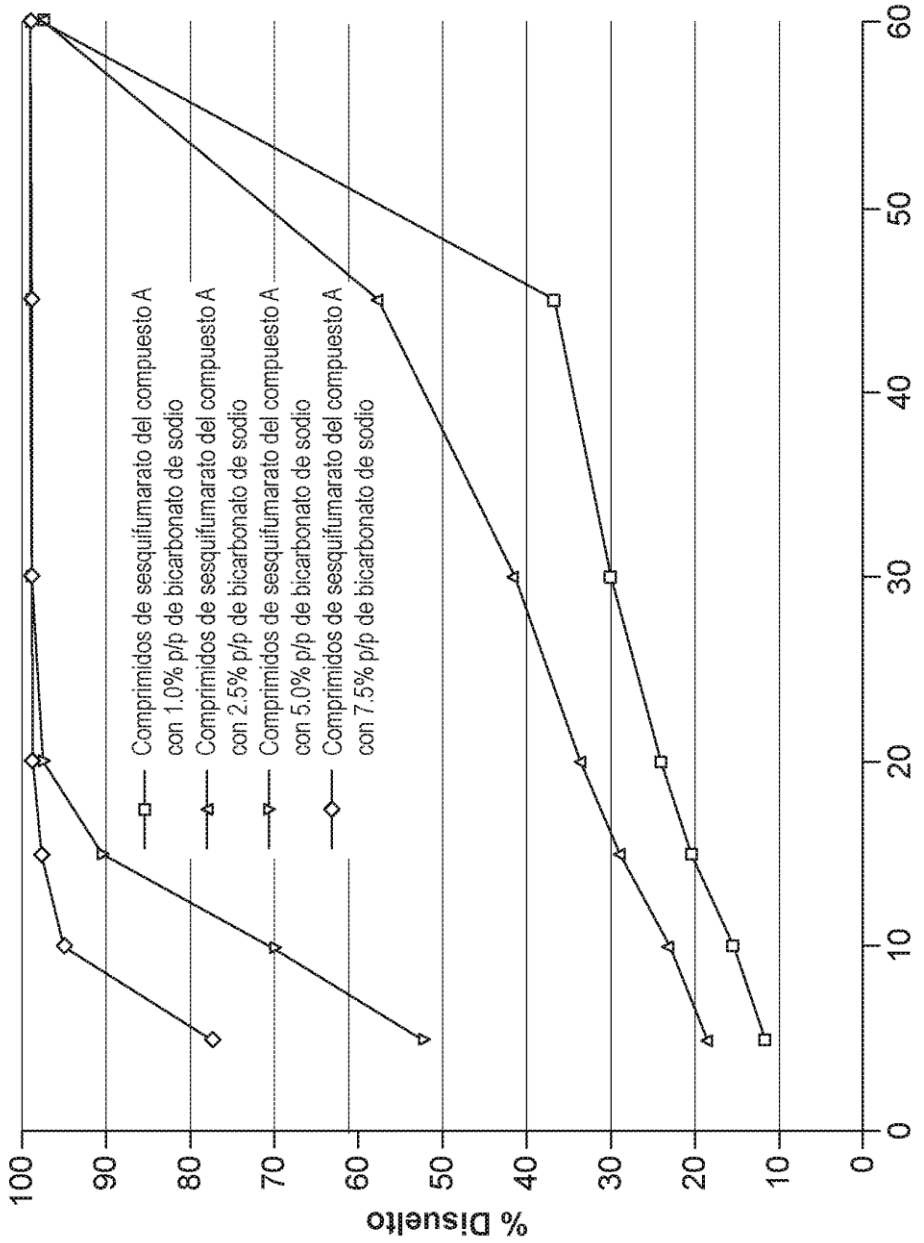

% Disuelto
Tiempo (min)
Comprimidos de sesquifumarato del compuesto A con 1.0% p/p de bicarbonato de sodio
Comprimidos de sesquifumarato del compuesto A con 2.5% p/p de bicarbonato de sodio
Comprimidos de sesquifumarato del compuesto A con 5.0% p/p de bicarbonato de sodio
Comprimidos de sesquifumarato del compuesto A con 7.5% p/p de bicarbonato de sodio

FIG. 26

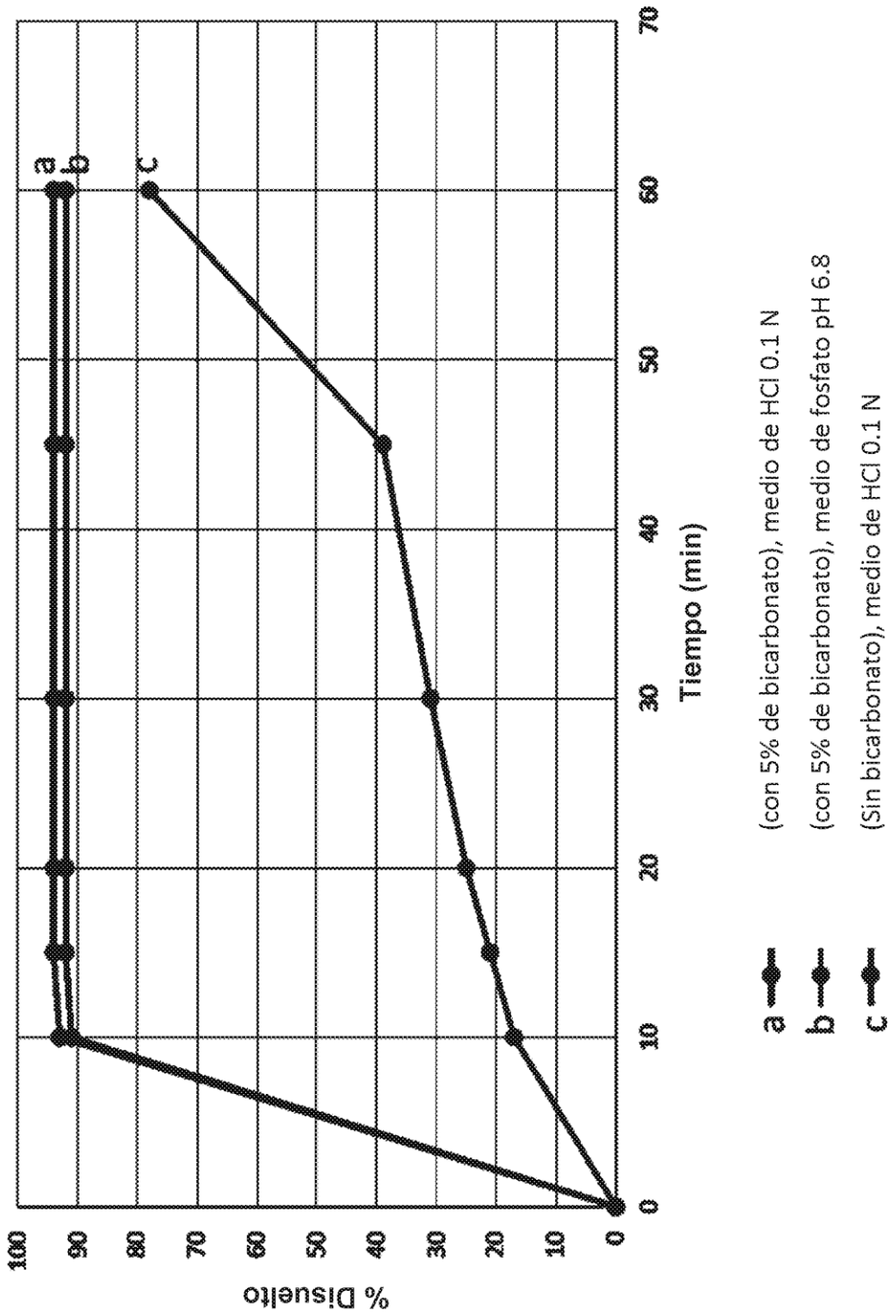

% Disuelto
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo (min)
a
b
c
a (con 5% de bicarbonato), medio de HCl 0.1 N
b (con 5% de bicarbonato), medio de fosfato pH 6.8
c (Sin bicarbonato), medio de HCl 0.1 N

FIG. 27

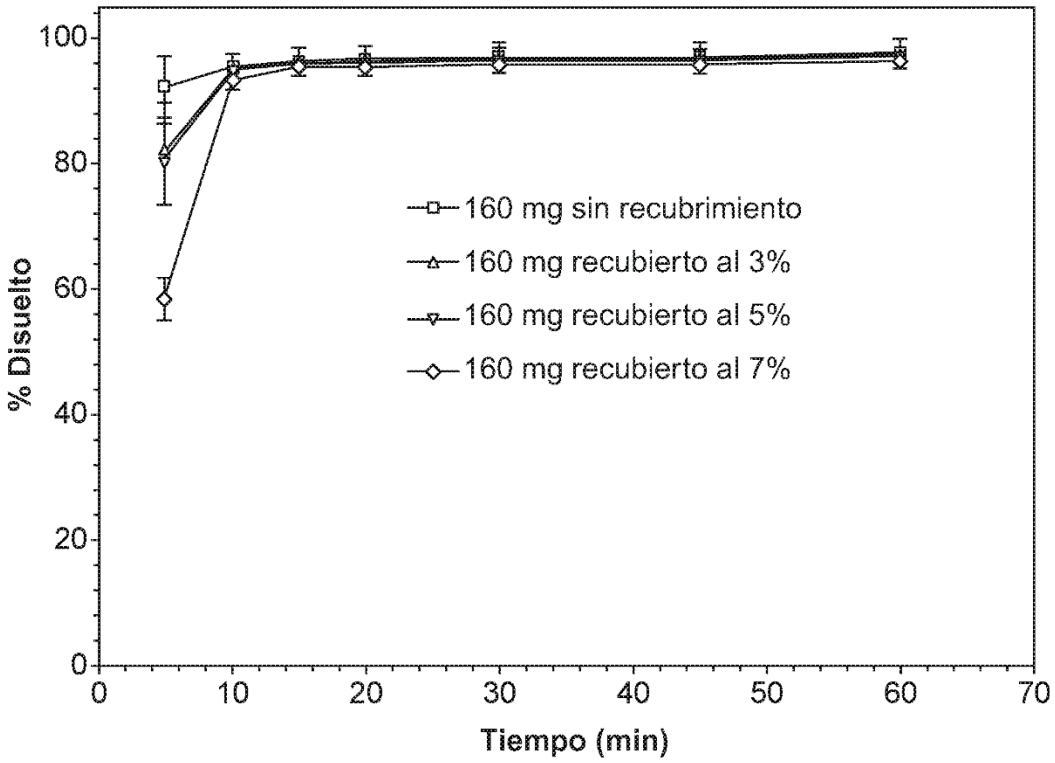

100
80
60
40
20
0
% Disuelto
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo (min)
160 mg sin recubrimiento
160 mg recubierto al 3%
160 mg recubierto al 5%
160 mg recubierto al 7%

FIG. 28

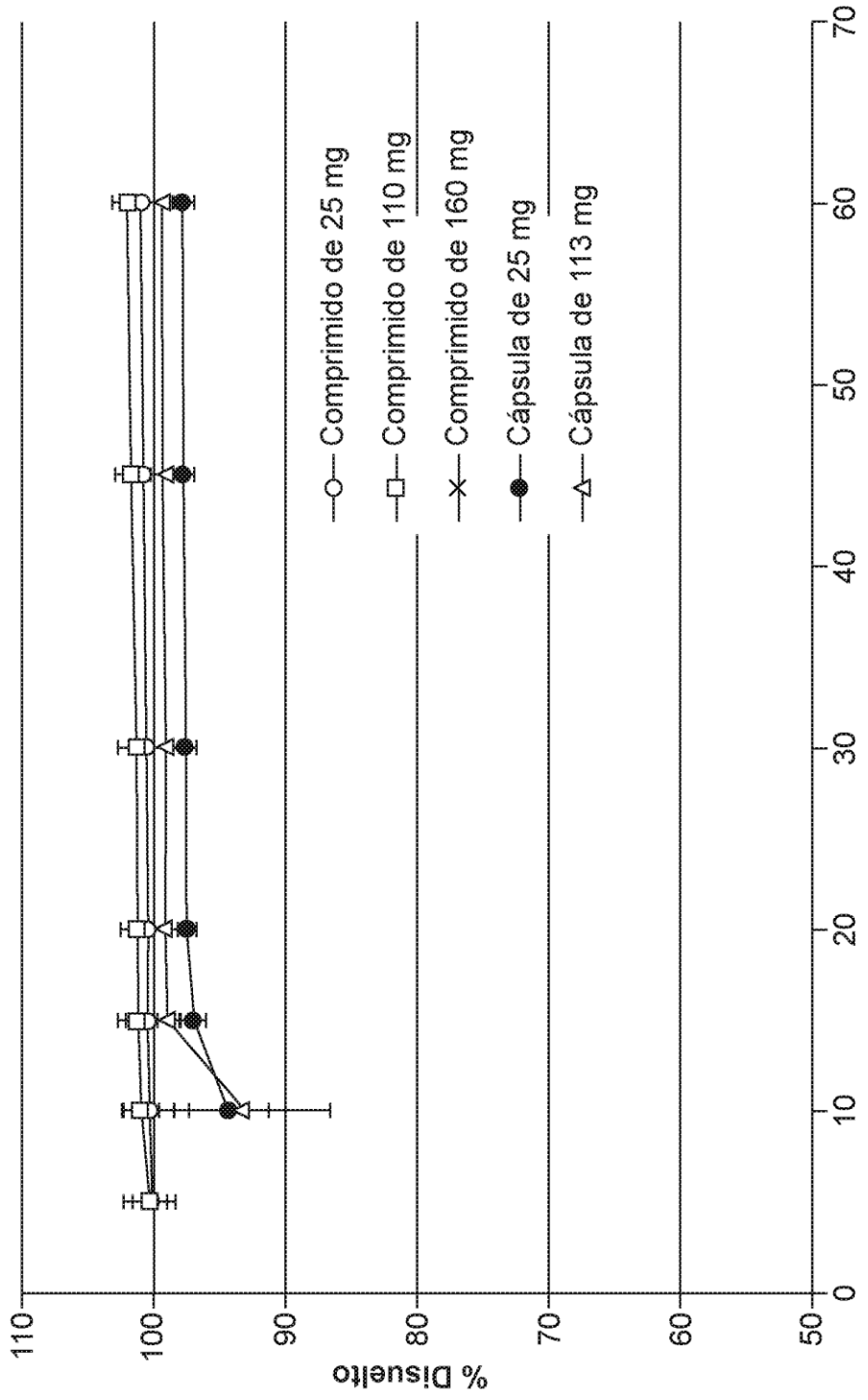

% Disuelto
110
100
90
80
70
60
50
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo (min)
Comprimido de 25 mg
Comprimido de 110 mg
Comprimido de 160 mg
Cápsula de 25 mg
Cápsula de 113 mg

FIG. 29

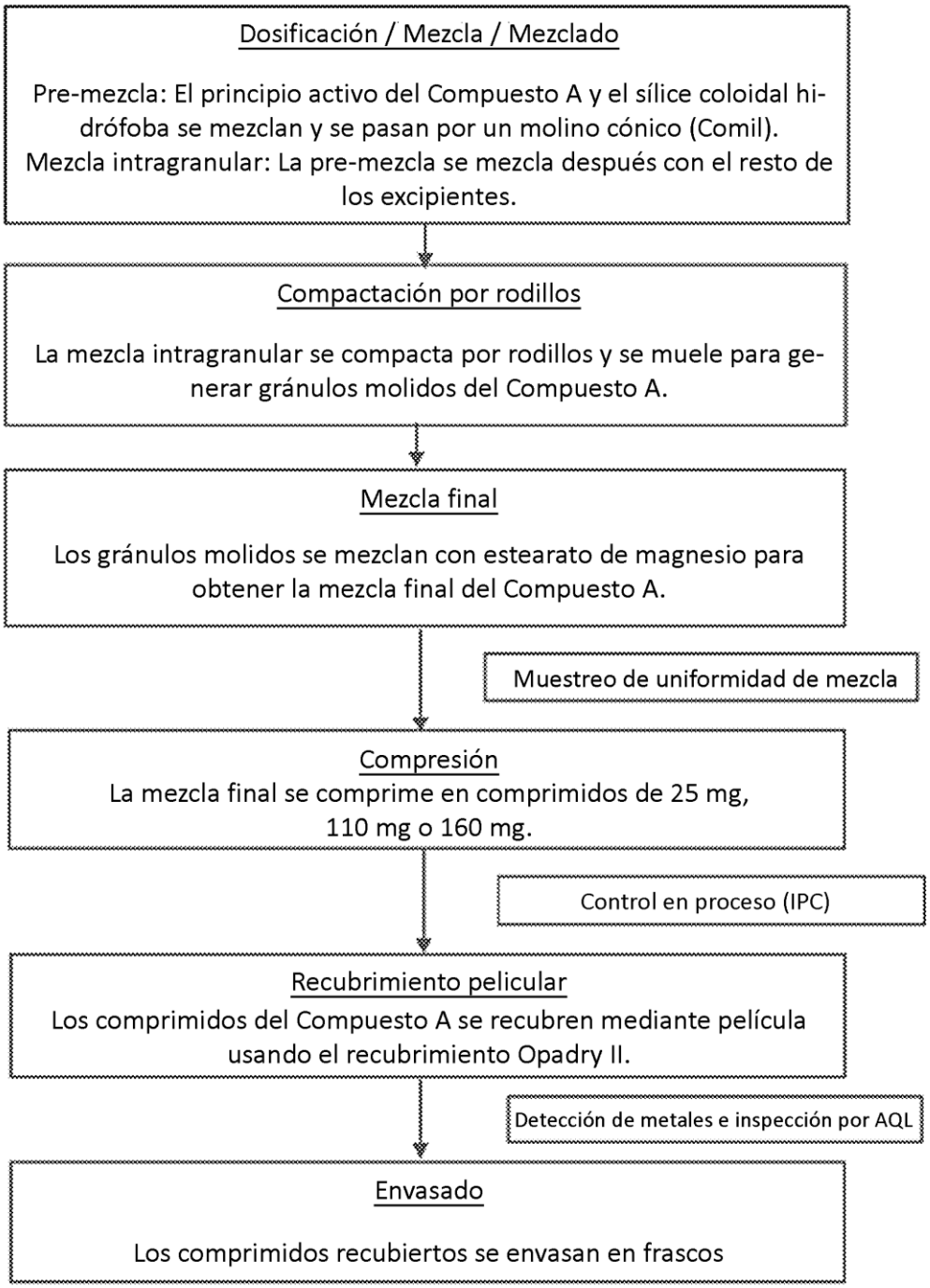

Dosificación / Mezcla / Mezclado
Pre-mezcla: El principio activo del Compuesto A y el sílice coloidal hidrófoba se mezclan y se pasan por un molino cónico (Comil).
Mezcla intragranular: La pre-mezcla se mezcla después con el resto de los excipientes.
Compactación por rodillos
La mezcla intragranular se compacta por rodillos y se muele para generar gránulos molidos del Compuesto A.
Mezcla final
Los gránulos molidos se mezclan con estearato de magnesio para obtener la mezcla final del Compuesto A.
Muestreo de uniformidad de mezcla
Compresión
La mezcla final se comprime en comprimidos de 25 mg, 110 mg o 160 mg.
Control en proceso (IPC)
Recubrimiento pelicular
Los comprimidos del Compuesto A se recubren mediante película usando el recubrimiento Opadry II.
Detección de metales e inspección por AQL
Envasado
Los comprimidos recubiertos se envasan en frascos

FIG. 30

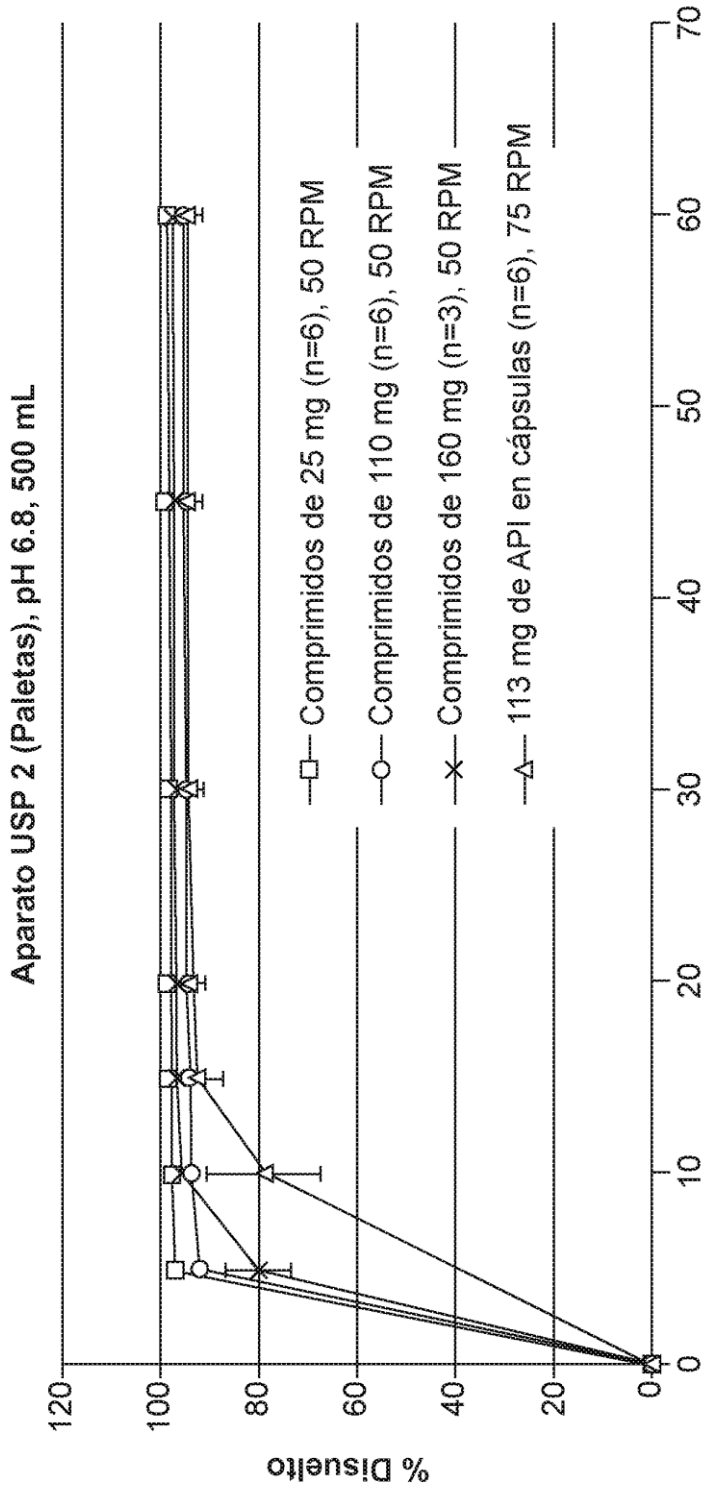

Aparato USP 2 (Paletas), pH 6.8, 500 mL
% Disuelto
Tiempo (min)
Comprimidos de 25 mg (n=6), 50 RPM
Comprimidos de 110 mg (n=6), 50 RPM
Comprimidos de 160 mg (n=3), 50 RPM
113 mg de API en cápsulas (n=6), 75 RPM
0
20
40
60
80
100
120
0
10
20
30
40
50
60
70

FIG. 31

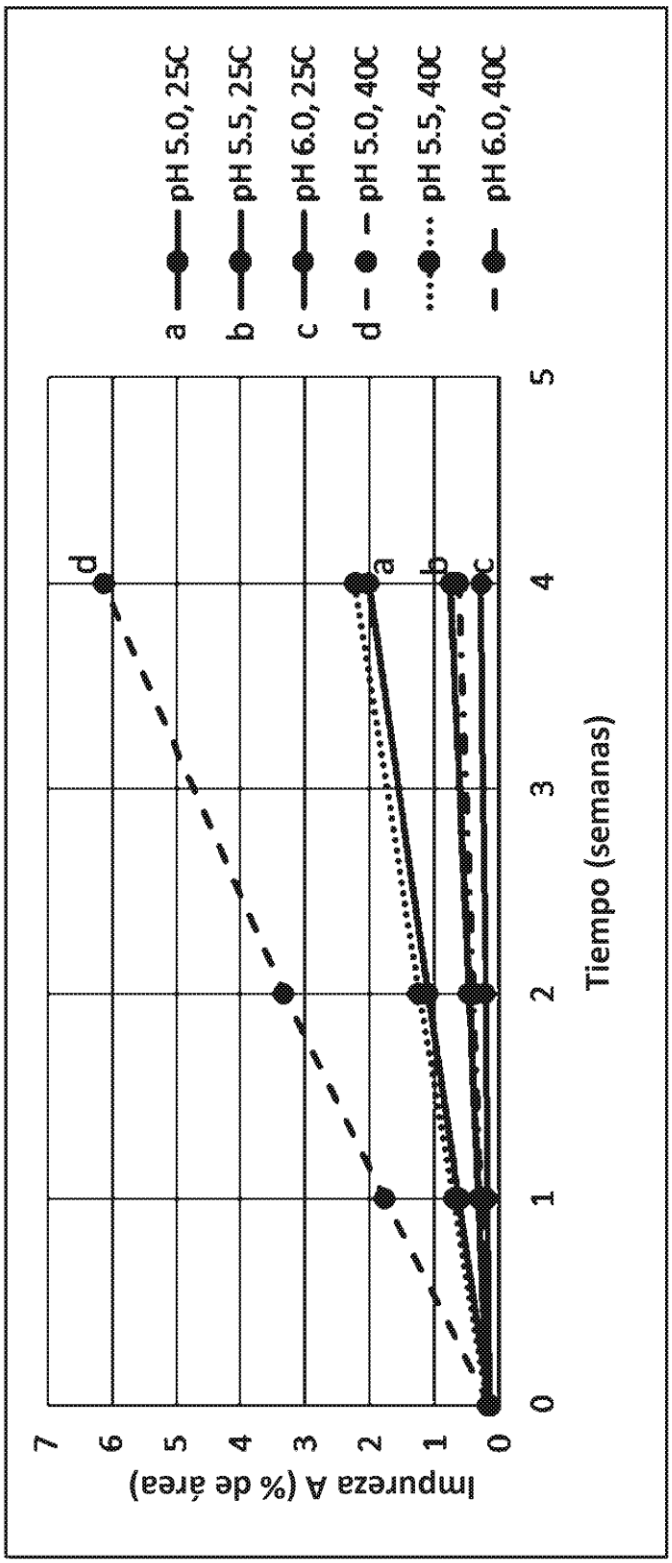

Impureza A (% de área)
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (semanas)
0
1
2
3
4
5
a
b
c
d
a pH 5.0, 25C
b pH 5.5, 25C
c pH 6.0, 25C
d pH 5.0, 40C
pH 5.5, 40C
pH 6.0, 40C

FIG. 32

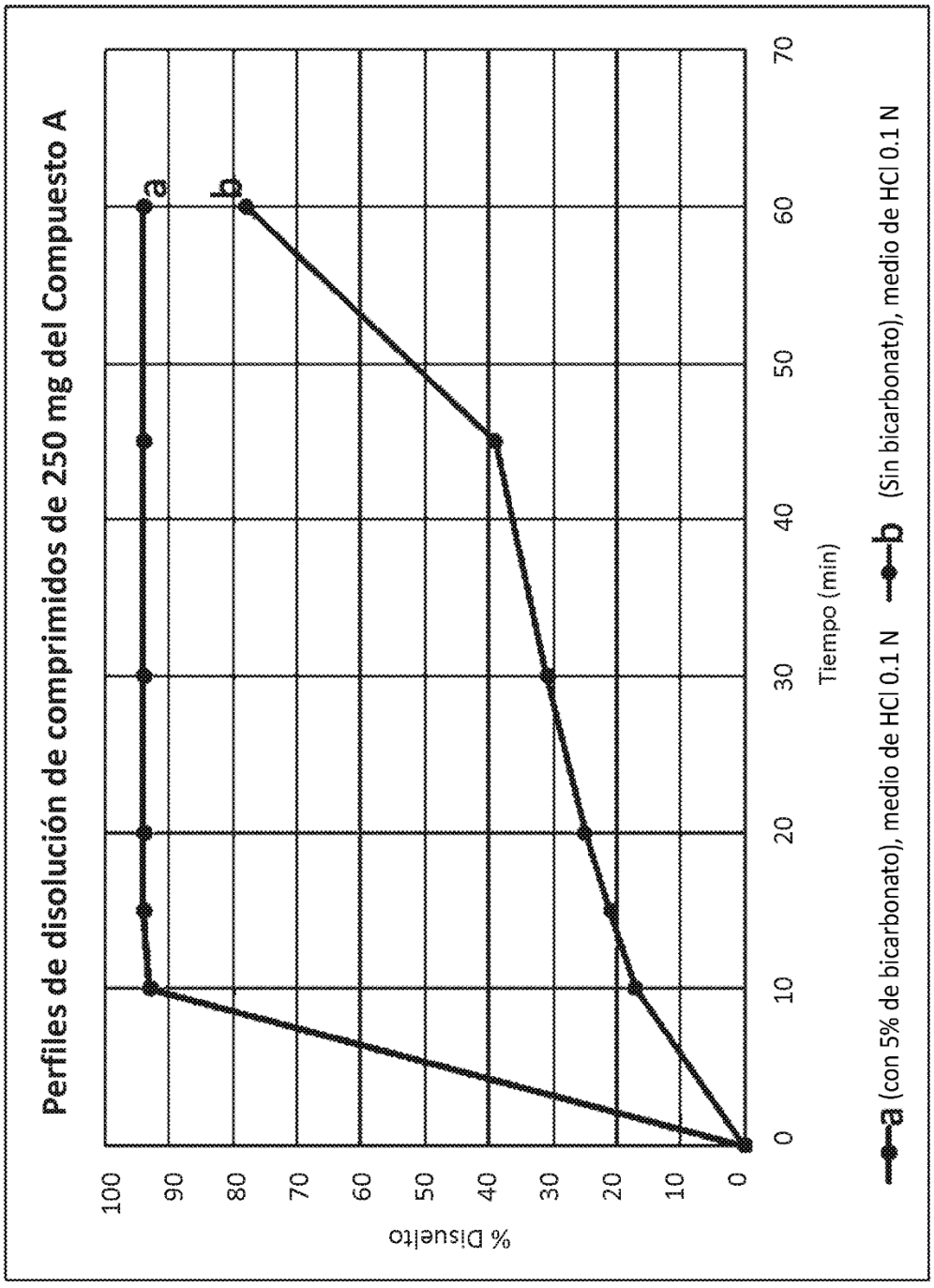
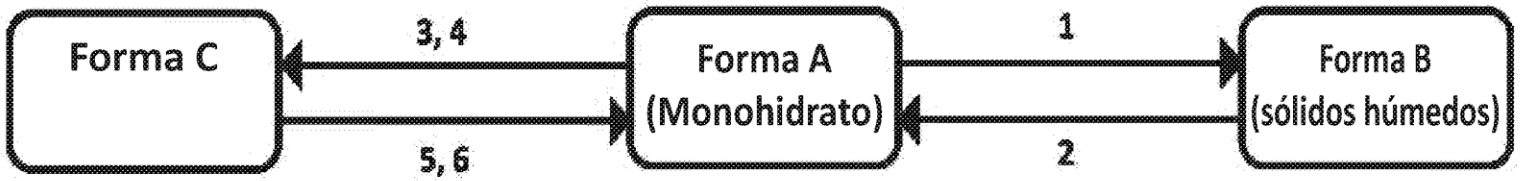

Perfiles de disolución de comprimidos de 250 mg del Compuesto A
% Disuelto
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo (min)
a
b
a (con 5% de bicarbonato), medio de HCl 0.1 N
b (Sin bicarbonato), medio de HCl 0.1 N

FIG. 33



Ruta	Condiciones experimentales	Forma cristalina
1	Suspensión en EtOH o MeOH a TA	Forma B (torta húmeda); monometanolato o monoetanolato
2	Secado en condiciones ambientales	Forma A (sólidos secos); monohidrato
3	Suspensión en MeCN en presencia de semillas de Forma C a TA	Forma C (torta húmeda); muy probablemente solvato de MeCN metaestable que se convierte en monohidrato
4	Sistema MeCN/agua (aw= 0.0-0.6) en presencia de semillas de Forma C a TA	Forma C (torta húmeda); muy probablemente solvato de MeCN metaestable que se convierte en monohidrato
5	Agua a TA	Forma A (sólidos secos); monohidrato
6	(95/5 v/v) EtOH/agua a TA	Forma A (sólidos secos); monohidrato

FIG. 34

Power of Attorney in Industrial Property Proceedings

From: **SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.**
To: Mónica Wolf Wasserman and/or Jesús M. Méndez Bermúdez

I, MARIA PIA CARVALHO GUERRA, acting in the name and on behalf of the company **SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.**, organized and existing under the laws of United States of America and domiciled at 730 Third Avenue, 9th Floor New York, NY 10017 (US), by means of the present document I hereby grant this power of attorney for all present and future Industrial Property proceedings, requests and/or registrations to Mrs. Mónica Wolf Wasserman, identified with Citizenship Card No. 51.711.267 and Professional Card No. 46.034 of the Superior Council of the Judicature [*Consejo Superior de la Judicatura*] and/or to Mr. Jesús M. Méndez Bermúdez, identified with Citizenship Card No. 13.491.525 and Professional Card No. 99.678 of the Superior Council of the Judicature [*Consejo Superior de la Judicatura*], members of the firm WOLF · MENDEZ · ABOGADOS ASOCIADOS, domiciled at Carrera 7 No. 113-43 Of. 806 Samsung Tower - Bogota D.C., and e-mail for service of notice: notificaciones@wolfmendez.com

The aforementioned attorneys-in-fact are hereby empowered in trademarks, patents and designs matters to file applications, respond to court orders, to file appeals, oppositions, actions for cancellation; to respond to oppositions and actions for cancellation; to represent me in settlement hearings and to make decisions therein; to compromise, desist, replace, cancel, revoke substitutions, to waive the rights, and anything else they require to fulfill the present mandate. Likewise, I hereby expressly authorize the corresponding Patent and Trademarks Offices to send all communications through the attorneys-in-fact's e-mail.

Sincerely,

The present power of attorney only needs to be completed, signed and sent via e-mail to our offices.

Poder a Abogado en los trámites de Propiedad Industrial

De: **SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.**
A: Mónica Wolf Wasserman y/o Jesús M. Méndez Bermúdez

Yo, MARIA PIA CARVALHO GUERRA, obrando en nombre y representación de la sociedad **SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Estados Unidos de America y domiciliada en 730 Third Avenue, 9th Floor New York, NY 10017 (US), por medio del presente escrito, otorgo poder para todas las actuaciones, solicitudes y/o registros actuales y futuros, relacionados con Propiedad Industrial a la Dra. Mónica Wolf Wasserman, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.711.267 y T.P.A. No. 46.034 del C.S. de la J. y/o al Dr. Jesús M. Méndez Bermúdez, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J., miembros de la firma WOLF · MENDEZ · ABOGADOS ASOCIADOS, con domicilio en la Carrera 7 No. 113-43 Of. 806 Torre Samsung de Bogotá D.C. y dirección electrónica para recibir las correspondientes notificaciones: notificaciones@wolfmendez.com

Los apoderados quedan facultados en materia de signos distintivos, patentes y diseños industriales, para presentar solicitudes; contestar requerimientos, presentar recursos, oposiciones, acciones de cancelación; contestar oposiciones y acciones de cancelación; tomar la representación en audiencias de facilitación y disponer en ellas; conciliar, desistir, sustituir, cancelar, revocar sustituciones, renunciar a derechos, y con todo lo demás que necesiten para cumplir con el presente mandato. Así mismo, autorizo expresamente a las Oficinas de Patentes y Marcas correspondientes para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico de los apoderados.

Atentamente,

El presente poder sólo debe ser diligenciado, firmado y remitido vía e-mail a nuestras oficinas.

Attorney Docket No. SYND-056/001US 327830-2835

ASSIGNMENT

Ariane MAROLEWSKI, Venkata A. KATTUBOINA, and Suniket FULZELE, each with a mailing address of c/o Syndax Pharmaceuticals, Inc., 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3, Waltham, MA 02451, U.S.A. (each referred to as "Assignor") have made an invention(s) (the "Invention(s)") set forth in the application(s) for patent identified below:

(1) [x] U.S. non-provisional application
- (a) [ ] to be filed herewith; or
- (b) [x] entitled SALTS AND POLYMORPHIC FORMS OF MENIN INHIBITORS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF and bearing Application No. 18/935,892, and filed on November 4, 2024;

(2) [x] PCT application
- (a) [ ] to be filed herewith; or
- (b) [x] entitled SALTS AND POLYMORPHIC FORMS OF MENIN INHIBITORS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF and bearing Application No. PCT/US2024/054432, and filed on November 4, 2024;

and/or

(3) [x] TW application
- (a) [ ] to be filed herewith; or
- (b) [x] entitled SALTS AND POLYMORPHIC FORMS OF MENIN INHIBITORS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF and bearing Application No. 113142118, and filed on November 4, 2024.

wherein the above application(s) claim(s) priority to:

Country	Application No.	Application Filing Date
United States of America	63/547,350	November 4, 2023
United States of America	63/674,598	July 23, 2024

WHEREAS, Syndax Pharmaceuticals, Inc., a corporation, having its principal place of business at 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3, Waltham, MA 02451, U.S.A. (the "Assignee"), its successors, legal representatives, and assigns, is desirous of acquiring

the Assignors' entire right, title, and interest in and to the Invention(s); the application(s) for patent and/or registered design identified above; the right to file applications for patent and/or registered design of the United States or other countries on the Invention(s); any application(s) for patent and/or registered design of the United States or other countries claiming priority to, and/or the benefit of, these applications; any provisional or other right to recover any and all past, present, and future damages, including royalties, for any and all past, present, and future infringements of these application(s); and any and all patent(s) and/or registered design(s) of the United States or other countries that may be granted therefor or thereon.

NOW, THEREFORE, for good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, and to the extent that an Assignor has not done so already via a prior agreement with the Assignee or a predecessor in interest of the Assignee, or if an Assignor has already done so via a prior agreement with the Assignee or a predecessor in interest of the Assignee then in confirmation of said prior agreement, each Assignor has sold, assigned, transferred, and set over, and by these presents does sell, assign, transfer, and set over, unto the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, the Assignor's entire right, title, and interest in:

(a) the Invention(s);

(b) the application(s) for patent and/or registered design identified above;

(c) the right to file applications for patent and/or registered design of the United States or other countries on the Invention(s), including all rights under the Hague Convention, the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, and under the Patent Cooperation Treaty, and all rights of claiming priority in any country of the world;

(d) any application(s) for patent and/or registered design of the United States or other countries claiming the Invention(s);

(e) any application(s) for patent and/or registered design of the United States or other countries claiming priority to, and/or the benefit of, at least one of the application(s) for patent and/or registered design identified above or any application(s) for patent and/or registered design claiming the Invention(s), including any priority application(s), substitute application(s), division(s), continuation(s), and continuation(s)-in-part;

(f) any provisional or other right to recover any and all past, present, and future damages, including royalties, for any and all past, present, and future infringements of any application for patent and/or registered design identified in the preceding paragraphs (b)-(e) and of any and all patent(s) and/or registered design(s) granted based thereon in the United States and in all other countries; and

(g) any patent(s) and/or registered design(s) of the United States or other countries that may be granted for or on any application for patent and/or registered design

identified in the preceding paragraphs (b)-(e), including any reissue(s), reexamination(s), revival(s), renewal(s) and extension(s) of said patent(s) and/or registered design(s).

The above-granted rights, titles, and interests are to be held and enjoyed by the Assignee, for its own use and behalf and the use and behalf of its successors, legal representatives, and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by the Assignor had this sale and assignment not been made.

Each Assignor hereby represents to the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, or if applicable, at such time said prior agreement was executed, the Assignor is a lawful owner of an undivided interest in the Assignor's entire right, title, and interest in and to the Invention(s), that the Invention(s) are unencumbered, except, if applicable, by obligation to assign in accordance with said prior agreement, and that the Assignor has good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner set forth herein, and that Assignor will not make or enter into any assignment, sale, agreement or encumbrance which would conflict with these presents. Each Assignor also hereby represents that, except for said prior agreement, if applicable, the Assignor has not previously sold, transferred, or encumbered any part of Assignor's right, title, and interest in the Invention(s).

Each Assignor hereby covenants and agrees to and with the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, that the Assignor will sign all papers and documents, take all lawful oaths, and do all acts necessary or required to be done in connection with any and all proceedings for the procurement, maintenance, enforcement and defense of the Invention(s), said application(s), said registered design(s), and said patent(s), including interference and derivation proceedings, and any post-grant proceedings (e.g., opposition proceedings, post-grant reviews, *Inter partes* reviews, supplemental examinations, etc.) without charge to the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, but at the cost and expense of the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns.

Each Assignor waives all rights to challenge the validity of said invention(s) in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries and of all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention(s) by said application or any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal, substitute, or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

Each Assignor hereby authorizes and requests the attorneys of COOLEY LLP to insert in the spaces provided above the title, filing date, application number, and/or attorney docket number of the application(s) identified above when known.

Each Assignor hereby requests the Commissioner of Patents to issue said patents of the United States to the Assignee, as the Assignee of said invention(s) and the Letters Patent to be issued thereon, for the use and behalf of the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns.

Assignor(s) and Assignee(s) understand that electronic signatures are acceptable and that, by signing electronically, signatories agree to the use of electronic signatures.

Date: January 13, 2025 Signature: Ariane Marolewski
Ariane Marolewski

Date: January 9, 2025 Signature: Venkata A. Kattuboina
Venkata A. Kattuboina

Date: January 9, 2025 Signature: Suniket Fulzele
Suniket Fulzele

For and on behalf of ASSIGNEE:

Date: January 14, 2025

By: _____

Name: Luke Albrecht
Title: General Counsel, Secretary
Company: Syndax Pharmaceuticals, Inc.

By signing, I confirm that I am entitled to sign legally binding acts on behalf of Syndax Pharmaceuticals, Inc.

My position in Syndax Pharmaceuticals, Inc. is: General Counsel, Secretary

(12) International Application Status Report

Received at International Bureau: 17 November 2024 (17.11.2024)
Information valid as of: 22 August 2025 (22.08.2025)
Report generated on: 12 April 2026 (12.04.2026)

(10) Publication number:	**(43) Publication date:**	**(26) Publication language:**
WO2025/097148	08 May 2025 (08.05.2025)	English (EN)
(21) Application Number:	**(22) Filing Date:**	**(25) Filing language:**
PCT/US2024/054432	04 November 2024 (04.11.2024)	English (EN)
(31) Priority number(s):	**(31) Priority date(s):**	**(31) Priority status:**
63/547,350 (US)	04 November 2023 (04.11.2023)	Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1)
63/674,598 (US)	23 July 2024 (23.07.2024)	Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1)

(51) International Patent Classification:
C07D 471/10 (2006.01); **A61P 35/00** (2006.01); **A61K 31/506** (2006.01)

(71) Applicant(s):
SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 730 Third Avenue, 9th Floor New York, NY 10017 (US) *(for all designated states)*

(72) Inventor(s):
MAROLEWSKI, Ariane; c/o Syndax Pharmaceuticals, Inc. 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3 Waltham, Massachusetts 02451 (US)
KATTUBOINA, Venkata A.; c/o Syndax Pharmaceuticals, Inc. 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3 Waltham, Massachusetts 02451 (US)
FULZELE, Suniket; c/o Syndax Pharmaceuticals, Inc. 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3 Waltham, Massachusetts 02451 (US)

(74) Agent(s):
OWENS, Eric A.; Fenwick & West LLP 801 California Street Mountain View, CA 94041 (US)

(54) Title (EN): SALTS AND POLYMORPHIC FORMS OF REVUMENIB

(54) Title (FR): SELS ET FORMES POLYMORPHES D'INHIBITEURS DE MÉNINE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ASSOCIÉES

(57) Abstract:
(EN): The present disclosure relates to a novel salt and salt forms of Compound (A). The disclosure is also directed to pharmaceutical compositions containing Compound (A) citrate salt or salt forms and to the therapeutic use of such salts, salt forms, and compositions thereof.

(FR): La présente divulgation concerne un nouveau sel et des formes salines du composé (A). La divulgation concerne également des compositions pharmaceutiques contenant le composé (A), un sel de citrate ou des formes salines et l'utilisation thérapeutique de tels sels, formes salines et compositions associées.

International search report:
Received at International Bureau: 23 April 2025 (23.04.2025) [EP]

International Report on Patentability (IPRP) Chapter II of the PCT:
Not available

(81) Designated States:

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW
European Patent Office (EPO) : AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR
African Intellectual Property Organization (OAPI) : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG
African Regional Intellectual Property Organization (ARIPO) : BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
Eurasian Patent Organization (EAPO) : AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM

Declarations:

Declaration made as applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate
Declaration made as applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii))

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

OWENS, Eric A.
Fenwick & West LLP
801 California Street
Mountain View, CA 94041
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
09 April 2026 (09.04.2026)

Applicant's or agent's file reference
43707-02812/WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2024/054432

International filing date *(day/month/year)*
04 November 2024 (04.11.2024)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.
35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3
Waltham, Massachusetts 02451
UNITED STATES OF AMERICA

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC.
730 Third Avenue, 9th Floor
New York, NY 10017
UNITED STATES OF AMERICA

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
Party updated. For further details, please refer to the attachment.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer
Agnès Wittmann-Regis
e-mail pct.team6@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

ePCT Action: Rule 92bis change request

IA Number: PCT/US2024/054432
International Filing Date: 04 November 2024
File reference: 43707-02812/WO
Request Date: 09 April 2026

Current data on file:

☑ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative ☐ the applicant-inventor ☐ the correspondence address
Type: Legal entity
Applicable designations:All
Name and Address: SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC. 35 Gatehouse Drive, Building D, Floor 3 Waltham, Massachusetts 02451 United States of America
Registration No

State of Nationality: US	State of Residence: US
Telephone	Fax
Email	Notification method:

Data requested to be changed to:

☑ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative ☐ the applicant-inventor ☐ the correspondence address
Type: Legal entity
☐ Change in person
☐ Change in the person & deletion of all appointed agents
Applicable designations:All
Name and Address: SYNDAX PHARMACEUTICALS, INC. **730 Third Avenue, 9th Floor** **New York, NY 10017** United States of America
Registration No

State of Nationality: US	State of Residence: US
Telephone	Fax
Email	Notification method:

The following documents were submitted as attachments: None

Signature: /Eric A. OWENS/
Signatory: OWENS, Eric A. (Agent)

Date:	09 April 2026 22:57:08 CEST
User Name:	Ashley ELLISON
Authentication:	Sign-in with strong authentication