

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 376**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2018 PCT/US2018/031090**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2018 WO18204787**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2018 E 18727499 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3618828**

54 Título: **Métodos de tratamiento de neoplasia mieloproliferativa**

30 Prioridad:

05.05.2017 US 201762502456 P
20.07.2017 US 201762535146 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2024

73 Titular/es:

MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US

72 Inventor/es:

LEVINE, ROSS, L. y
MCKENNEY, ANNA, SOPHIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 968 376 T3

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

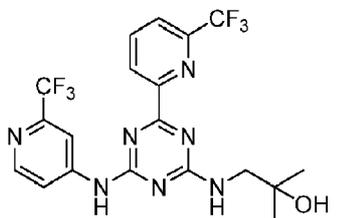
DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de neoplasia mieloproliferativa

5 **REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS****CAMPO**

10 En este documento se describen compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa (MPN) y leucemia mielógena aguda (AML) caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

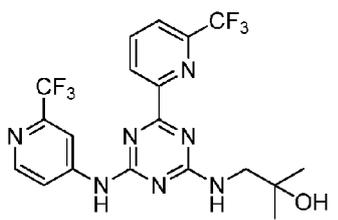
15 También se describe en este documento el COMPUESTO 1 para su uso en dichos métodos de tratamiento de MPN o AML, caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2, en donde el COMPUESTO 1 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, profármaco, metabolito o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. El 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol tiene la siguiente fórmula:

**ANTECEDENTES**

25 Las neoplasias mieloproliferativas (MPN) son neoplasias malignas mielógenas clonales caracterizadas por algunas mutaciones somáticas adquiridas en células madre/progenitoras hematopoyéticas, que dirigen la expansión de uno o más linajes mielocíticos. Aunque los pacientes con MPN pueden vivir con su enfermedad durante años, un subconjunto de pacientes con MPN progresa hasta insuficiencia de la médula ósea o leucemia mielógena aguda (AML), que están asociadas con un mal desenlace clínico. Véase Mesa *et al.*, Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases, *Blood* 2005;105:973-7; Passamonti *et al.* Leukemic transformation of polycythemia vera: a single center study of 23 patients, *Cancer*, 2005; 104: 1032-6; Gangat N, *et al.*, Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation, *British Journal of Haematology*, 2007; 138:354-8; Abdulkarim *et al.*, AML transformation in 56 patients with Ph-MPD in two well defined populations, *European Journal of Haematology*, 2009;82: 106-11. Los pacientes con enfermedad acelerada o transformada no responden a tratamientos antileucémicos convencionales, incluyendo quimioterapia citotóxica. Véase Mesa *et al.*, Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases, *Blood* 2005; 105:973-7. Por tanto, hay una necesidad de tratamientos para pacientes con MPN y AML, incluyendo pacientes con MPN y AML que portan mutaciones en IDH2 y JAK2. Los documentos WO 2013/102431, WO 2015/017821, WO 2017/146795 y WO 2017/146794, Thomas *et al.*, *Cancer Discovery*, vol. 7, n.º 5, páginas 459-461 (2017), así como Stein *et al.*, *Clinical Cancer research*, vol. 22, páginas 16-19 (2015) describen inhibidores de IDH2 para el tratamiento del cáncer; Pemmaraju *et al.*, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, páginas 1-6 (2014) y Kats *et al.*, *Leukemia*, vol. 31, n.º 6, páginas 1466-1470 (2017) describieron enasidenib para el tratamiento de AML.

SUMARIO

45 En este documento se proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa o leucemia mielógena aguda en un sujeto, en donde el compuesto es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol que tiene la siguiente fórmula:



o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (COMPUESTO 1), en donde el método comprende administrar al sujeto una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y una cantidad terapéuticamente eficaz de ruxolitinib, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

5

En una realización, la neoplasia mieloproliferativa se selecciona de policitemia vera, trombocitemia primaria o esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, leucemia mielógena crónica, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo.

10

En una realización más, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140 o mIDH2-R172 o mIDH2-R140Q, mIDH2-R140W, mIDH2-R172K o mIDH2-R172G.

En una realización más, el alelo mutante de JAK2 es mJAK2-V617F.

15

En una realización más, el COMPUESTO 1 se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 2000 mg/día.

En una realización más, el COMPUESTO 1 se administra a una dosis de aproximadamente 50 a 500 mg/día, preferiblemente en donde la dosis es aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 300 mg/día.

20

En una realización más, el COMPUESTO 1 se administra una vez al día.

En una realización más, el COMPUESTO 1 se administra durante 1 a 25 ciclos, en donde el COMPUESTO 1 se administra en ciclos de 28 días y/o en donde el COMPUESTO 1 se administra por vía oral.

25

En una realización más, el COMPUESTO 1 se administra una vez al día por vía oral en un ciclo de 28 días a una dosis de aproximadamente 100 mg/día.

30

En una realización más, el COMPUESTO 1 es una sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol.

En una realización más, se administra ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5-25 mg una o dos veces al día, preferiblemente en donde se administra ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5, 10, 15, 20 o 25 mg una o dos veces a día.

35

En una realización más, se administra ruxolitinib por vía oral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40

Las **figuras 1A-1J** demuestran que los ratones con mutación combinada de JAK2/IDH tienen una neoplasia mieloproliferativa mortal con rasgos característicos preleucémicos. La figura 1A proporciona curva de supervivencia de Kaplan-Meier para ratones primarios IDH1^{R132H} JAK2^{V617F} Mx1 después de recombinación. La figura 1B proporciona curva de supervivencia de Kaplan-Meier para ratones con trasplante secundario después de inyección de médula ósea IDH1^{R132H} JAK2^{V617F} Mx1-cre. La figura 1C proporciona el % de hematocrito y recuento de leucocitos en sangre periférica en ratones que tienen IDH1 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH1 mutante y JAK2 mutante. La figura 1D proporciona el % de peso del bazo en ratones que tienen IDH1 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH1 mutante y JAK2 mutante. La figura 1E proporciona la concentración de 2HG en plasma en ratones que tienen IDH1 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH1 mutante y JAK2 mutante. La figura 1F proporciona fotos histológicas representativas para tinciones inmunohistoquímicas de CD34 de médula ósea y tinciones de H&E de bazos de ratones primarios IDH1^{R132H} JAK2^{V617F} Mx1-cre sacrificados a aproximadamente 6 meses de edad. (N = 5 por grupo). La figura 1G proporciona el % de hematocrito y recuento de leucocitos en sangre periférica en ratones que tienen IDH2 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH2 mutante y JAK2 mutante. La figura 1H proporciona el % de peso del bazo en ratones que tienen IDH2 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH2 mutante y JAK2 mutante. La figura 1I proporciona la concentración de 2HG en plasma en ratones que tienen IDH2 mutante, JAK2 mutante y una combinación de IDH2 mutante y JAK2 mutante. La figura 1J proporciona fotos histológicas representativas para tinciones inmunohistoquímicas de CD34 de médula ósea, tinciones de Wright-Giemsa de centrifugaciones en Cytospin de médula ósea y tinciones de H&E de bazos de ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} Mx1-cre sacrificados a aproximadamente 6 meses de edad. (N = 4-5 por grupo).

60

Las **figuras 2A-2G** demuestran que ratones mutantes combinados tienen poblaciones de células madre y progenitoras patológicas expandidas. La figura 2A ilustra el quimerismo donador de trasplantes competitivos con médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} a lo largo del tiempo (N = 5 por grupo) y a las 12 semanas (N = 5-50 por grupo). La figura 2B proporciona quimerismo de sangre periférica, niveles de hematocrito y recuentos de plaquetas en receptores de médula ósea clasificados por MPP (progenitores multipotentes) o LT-HSC (células madre hematopoyéticas a largo plazo) en poblaciones LSK, 15 semanas después de la inyección (N = 5 por

65

grupo). La figura 2C proporciona el número total de LSK en ratones con JAK2/IDH mutante. La figura 2D proporciona el número total de mieloprogenitores en médula ósea de ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} y controles de acuerdo con el compartimento de células madre/progenitoras medido por FACS (clasificación de células activadas con fluorescencia) (N = 4-5 por grupo). La figura 2E proporciona poblaciones de progenitores megacariocitos medidas por FACS en médula ósea de ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} expresados como una proporción de células de linaje negativo (N = 4-5 por grupo). La figura 2F proporciona poblaciones de progenitores eritrocíticos medidas por FACS en médula ósea de ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} expresados como una proporción de células de linaje negativo (N = 4-5 por grupo). La figura 2G proporciona poblaciones de progenitores granulocíticos medidas por FACS en médula ósea de ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} expresados como una proporción de células de linaje negativo (N = 4-5 por grupo).

Las **figuras 3A-3M** ilustran que el tratamiento de ratones mutantes combinados provoca la resolución del fenotipo de enfermedad y el quimerismo reducido de la enfermedad. La figura 3A proporciona los niveles de 2HG en plasma en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3B proporciona los pesos del bazo en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3C proporciona los niveles de hematocrito y recuentos de leucocitos en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3D proporciona las células LSK totales clasificadas por compartimento en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3E proporciona los mieloprogenitores totales clasificados por compartimento en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3F proporciona los progenitores eritrocíticos clasificados por compartimento en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3G proporciona los progenitores megacariocitos clasificados por compartimento en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo). La figura 3H proporciona los progenitores granulocíticos clasificados por compartimento en receptores de trasplante de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos en el sacrificio después de cuatro semanas de tratamiento (N = 7-10 por grupo) como se mide por FACS. La figura 3I proporciona la evaluación por pares de quimerismo donador en sangre periférica de receptores de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} antes y después del tratamiento con inhibidores dirigidos durante cuatro semanas (N = 7 por grupo). La figura 3J proporciona el compartimento de LSK total expresado como la proporción de linaje negativo total y como proporciones de subcompartimentos de LSK. La figura 3K proporciona los mieloprogenitores totales expresados como la proporción de linaje negativo total y como proporciones de subcompartimentos de LSK. La figura 3L proporciona los progenitores eritroides expresados como proporciones de células de madurez inicial, media y tardía. La figura 3M proporciona imágenes representativas de morfología de médula ósea con dilataciones, tinción inmunohistoquímica de CD34 en la médula ósea y morfología de esplenocitos/esplenoblastos en receptores de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos.

Las **figuras 4A-4H** ilustran que la expresión en LSK derivadas de donador (CD45.2+) por secuenciación de ARN define el conjunto génico de enfermedad mutante combinada y que el tratamiento erradica este perfil de expresión. La figura 4A proporciona la marca distintiva GSEA enriquecida significativamente en patrones de expresión comparativos que comparan ratones con vehículo/enfermos con los que no tienen mutaciones en receptores de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratada con inhibidores dirigidos (N = 3 por grupo). La figura 4B proporciona agrupación de todos los ratones tratados, que representa la filogenia comparativa de muestras y la expresión relativa de los 100 genes expresados de forma diferencial más significativamente. La figura 4C proporciona el examen de genes expresados de forma diferencial entre ratones tratados combinados y ratones tratados con vehículo usando el conjunto génico definido con genes expresados de forma diferencial entre ratones sin mutaciones y ratones de vehículo. Las figuras 4D y 4E proporcionan valores de NES calculados (eje de ordenadas) y FDR (en el eje de abscisas) de la marca distintiva GSEA seleccionada, que demuestra el nivel y significación del enriquecimiento en cada grupo de tratamiento en comparación con la ausencia de mutaciones examinada para el enriquecimiento en las listas de marca distintiva GSEA seleccionada relacionadas con señalización de JAK-STAT. La figura 4D resalta varias rutas relacionadas con la señalización de JAK-STAT. La figura 4E resalta varias rutas oncogénicas clásicas. Se representan los valores de NES que no son cero estadísticamente significativos en colores saturados mientras los valores de NES no significativos estadísticamente se representan en colores insaturados. Las figuras 4F, 4G y 4H proporcionan el análisis espectroscópico de masas de metabolitos de células de aspirado de médula ósea completa en ratones tratados y sin mutaciones, normalizados al nivel de leucina. La figura 4F proporciona los niveles de 2-hidroxiglutarato, la figura 4G proporciona los niveles de citrato, α -cetoglutarato, succinato, fumarato y malato respectivamente, y la figura 4H proporciona los niveles de glutamina y glutamato, respectivamente.

Las **figuras 5A - figura 5E** demuestran que las muestras humanas de IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} MPN y AML en metilcelulosa responden al tratamiento con inhibidor de IDH con fenotipo de diferenciación. La figura 5A

proporciona los recuentos de colonias de células cultivadas clasificadas por morfología de colonias, incluyendo colonias de granulocitos-macrófagos (GM) y eritroides-unidades formadoras de descarga (BFU-E). La figura 5B proporciona imágenes representativas de colonias tomadas durante el cultivo de células a partir de MPN PT 71. La figura 5C proporciona los niveles de expresión de marcadores de superficie celular en células cultivadas después de tratamiento, medidos por intensidad de fluorescencia media (MFI) usando FACS con anticuerpo CD117. La figura 5D proporciona los niveles de expresión de marcadores de superficie celular en células cultivadas después de tratamiento, medidos por intensidad de fluorescencia media (MFI) usando FACS con anticuerpo CD235a. La figura 5E proporciona los niveles de expresión de marcadores de superficie celular en células cultivadas después de tratamiento, medidos por intensidad de fluorescencia media (MFI) usando FACS con anticuerpo CD14.

La **figura 6A - figura 6I** proporciona el fenotipo de ratón mutante combinado. La figura 6A proporciona los recuentos de leucocitos en sangre periférica y el hematocrito de receptores de trasplantes competitivos 12 semanas después del trasplante. La figura 6B proporciona una imagen representativa de las ventanas de adquisición usadas para clasificar poblaciones LSK para inyección en los destinatarios. La figura 6C proporciona una curva de supervivencia de ratones a los que se les ha inyectado diferentes poblaciones LSK. La figura 6D proporciona las poblaciones LSK en ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} representadas como proporciones de LSK total. La figura 6E proporciona las poblaciones LSK en ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} representadas como totales y proporciones de LSK total. La figura 6F proporciona las poblaciones de mieloprogenitores en ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} representadas como proporciones de LSK total. La figura 6G proporciona las poblaciones de mieloprogenitores en ratones primarios IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} representadas como totales y proporciones de LSK total. La figura 6H proporciona LSK, y la figura 6I proporciona los compartimentos mieloprogenitores expresados como proporciones de subcompartimentos en receptores de médula ósea IDH2^{R140Q} JAK2^{V617F} tratados con inhibidores dirigidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los detalles de construcción y la disposición de componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos pretenden describir realizaciones no limitantes. Además, la fraseología y terminología usadas en este documento son con propósitos de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica", y variaciones de las mismas en este documento, se entiende que abarca los artículos enumerados después de ello y equivalentes de los mismos, así como artículos adicionales. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano (o animal) por terapia.

Definiciones

Como se usan en este documento, las expresiones "que comprende" y "que incluye" pueden usarse indistintamente. Se pretende que las expresiones "que comprende" y "que incluye" especifiquen la presencia de los rasgos característicos o los componentes mencionados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más rasgos característicos, o componentes, o grupos de los mismos. Además, se pretende que las expresiones "que comprende" y "que incluye" incluyan ejemplos englobados por la expresión "que consiste en". Por consiguiente, la expresión "que consiste en" se puede usar en lugar de las expresiones "que comprende" y "que incluye" para proporcionar realizaciones más específicas de la invención.

La expresión "que consiste en" significa que un objeto en cuestión tiene al menos un 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de los rasgos característicos o componentes indicados de los que consiste. En otra realización, la expresión "que consiste en" excluye del alcance de cualquier cita posterior cualquier otro rasgo característico o componente, exceptuando los que no son esenciales para conseguir el efecto técnico.

Como se usa en este documento, el término "o" se debe interpretar como un "o" inclusivo que significa uno cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Una excepción a esta definición ocurrirá solo cuando una combinación de elementos, funciones, etapas o actos sean de algún modo mutuamente excluyentes de forma inherente.

Como se usa en este documento, "neoplasias mieloproliferativas" (MPN) se refiere a un grupo de trastornos que provocan una sobreproducción de glóbulos sanguíneos (plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos) en la médula ósea. Las MPN incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia primaria o esencial (ET), mielofibrosis primaria o idiopática, leucemia mielógena (mielocítica) crónica (CML), leucemia neutrófila crónica (CNL), leucemia mielomonocítica juvenil (JML) y leucemia eosinófila crónica (CEL)/síndrome hipereosinófilo (HES). En determinadas realizaciones, los sujetos que tiene MPN de alto riesgo, tal como policitemia vera (PV), trombocitemia primaria o esencial (ET), incluyen sujetos con MPN que tienen antecedentes de trombosis o sujetos por encima de los 60 años de edad y que tienen una mutación en JAK2. En determinadas realizaciones, los sujetos que tienen una mielofibrosis (MF) de alto riesgo incluyen sujetos con MPN que tiene alto riesgo en función del Sistema dinámico internacional de puntuación pronóstica (DIPSS). La estratificación del

riesgo para pacientes con MPN se describe por Ayalew Tefferi en American Journal of Hematology, vol. 91, n.º 1, enero de 2016.

- 5 Como se usa en este documento, el término "natural" se refiere a la forma típica o más común de una característica (por ejemplo, secuencia o presencia de un gen, o secuencia, presencia, nivel o actividad de una proteína), que se produce en la naturaleza, y la referencia frente a la que se comparan todas las demás. Como entenderán los expertos en la materia, cuando se usa en este documento, natural se refiere a la secuencia o secuencias génicas típicas o niveles de expresión génica que se producen normalmente en la naturaleza.
- 10 La expresión "niveles elevados de 2HG" significa que un 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % o más de 2HG está presente en un sujeto que porta un alelo de IDH2 mutante respecto a lo que está presente en un sujeto que no porta un alelo de IDH2 mutante. La expresión "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un líquido corporal.
- 15 La expresión "líquido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido preseminal, eyaculado femenino, líquido intersticial, líquido linfático, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.
- 20 El término "coadministrar", como se usa en este documento con respecto al COMPUESTO 1 y un inhibidor de JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, significa que los dos compuestos pueden administrarse conjuntamente como parte de una sola forma farmacéutica o como múltiples formas farmacéuticas separadas. Como alternativa, los dos compuestos pueden administrarse consecutivamente. En dicho tratamiento de politerapia, ambos compuestos se administran por métodos convencionales. La administración de una composición que comprende ambos compuestos, a un sujeto no excluye la
- 25 administración separada de los dos compuestos, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto proporcionado en este documento a dicho sujeto en otro momento durante un ciclo de tratamiento. El término "coadministrar", como se usa en este documento con respecto a un tratamiento antineoplásico adicional significa que el tratamiento antineoplásico adicional puede producirse antes de, consecutivamente con, simultáneamente con o después de la administración de una combinación de COMPUESTO 1 y un inhibidor de JAK2.
- 30 Las expresiones "inhibir" o "prevenir" incluyen inhibición y prevención tanto completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir completa o parcialmente la diana pretendida.
- 35 El término "sujeto" pretende incluir seres humanos y animales no humanos. Sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" de un aspecto de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.
- 40 El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de MPN, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2, reducir la gravedad de la MPN o mejorar los síntomas asociados con la MPN.
- 45 Una cantidad de un compuesto, incluyendo una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto, incluyendo una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz, tras la administración de una sola dosis o múltiples a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o en la cura, alivio, mitigación o mejora de un sujeto con un trastorno, más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.
- 50 La expresión "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en este documento significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.
- 55 El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje indicado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados.
- 60 El término "solvato o solvatado" significa una asociación física de un compuesto, incluyendo una forma cristalina del mismo, de esta invención con una o más moléculas de disolvente. La asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato tendrá capacidad de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato o solvatado" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un metanolato.
- 65 El término "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O que está presente en una cantidad estequiométrica definida, y puede incluir, por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

El término "mezcla" se usa para hacer referencia a los elementos combinados de la mezcla independientemente de la fase-estado de la combinación (por ejemplo, líquida o líquida/cristalina).

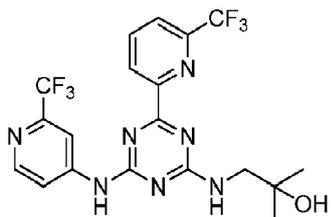
5 La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de un aspecto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y es atóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

10 La expresión "una sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a sales de adición de ácido o base atóxicas del compuesto al que se refiere la expresión. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. vol. 66, pág. 1-19. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato.

15 El término "aproximadamente" significa aproximado, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo ampliando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una variación de un 10 %. Cualquier referencia a una o más formulaciones o composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento es una referencia a dicha o dichas formulaciones o composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos proporcionados en este documento.

20 Compuesto 1

De acuerdo con la invención, el COMPUESTO 1 es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



30 El COMPUESTO 1 también puede comprender una o más sustituciones isotópicas ("isotópologos"). Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Por ejemplo, el COMPUESTO 1 está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C y/o O en al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.

35 El COMPUESTO 1, en determinadas realizaciones, también puede estar representado en múltiples formas tautoméricas, en dichos casos, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de COMPUESTO 1 descrito en este documento, aunque solamente puede representarse una sola forma tautomérica (por ejemplo, tautómeros ceto-enol). Todas estas formas isoméricas de COMPUESTO 1 se incluyen expresamente en este documento. La síntesis de COMPUESTO 1 se describe en la solicitud publicada de Estados Unidos US-2013-0190287-A1 publicada el 25 de julio de 2013.

40 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente de COMPUESTO 1, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. vol. 66, pág. 1-19.

45 Por ejemplo, si el COMPUESTO 1 es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -NH- puede ser -N⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, iones de metales alcalino tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

50 Si el COMPUESTO 1 es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NHR puede ser -NH₂R⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mónico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. En una realización, el COMPUESTO 1 comprende la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (COMPUESTO A). Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

El COMPUESTO 1 para su uso en los métodos y composiciones farmacéuticas proporcionados en este documento, por lo tanto, incluye el propio COMPUESTO 1, así como sus sales, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, isotopólogos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. Se divulgan metabolitos de COMPUESTO 1 en la publicación de solicitud de patente WO2015/006592. El COMPUESTO 1 proporcionado en este documento puede modificarse y convertirse en un profármaco al adjuntarle funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirección a un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, profármacos) son conocidas en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, fosfatos, ésteres de aminoácidos (por ejemplo, valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, pueden proporcionar compuestos activos.

Se ha descubierto que el COMPUESTO 1 puede existir en una diversidad de formas sólidas. En una realización, en este documento se proporcionan formas sólidas que incluyen formas cristalinas netas. En otra realización, en este documento se proporcionan formas sólidas que incluyen formas solvatadas y formas amorfas. La presente divulgación proporciona determinadas formas sólidas de COMPUESTO 1. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden COMPUESTO 1 en una forma descrita en este documento. En algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el COMPUESTO 1 está presente como una mezcla de una o más formas sólidas; en algunas realizaciones de las composiciones proporcionadas, el COMPUESTO 1 está presente en una sola forma.

En una realización, el COMPUESTO 1 es una sola forma cristalina, o una cualquiera de las formas cristalinas individuales descritas en este documento. La síntesis de formas cristalinas de COMPUESTO 1 se describe en la publicación de solicitud internacional WO 2015/017821 publicada el 5 de febrero de 2015 y la publicación internacional WO 2016/126798 publicada el 11 de agosto de 2016. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y el COMPUESTO 1, en donde el COMPUESTO 1 es una sola forma cristalina, o una cualquiera de las formas cristalinas que se están describiendo en este documento. También se proporcionan usos del COMPUESTO 1, en donde el COMPUESTO 1 es una sola forma cristalina, o una cualquiera de las formas cristalinas individuales descritas en este documento, para preparar una composición farmacéutica.

Composiciones que contiene COMPUESTO 1 y vías de administración

En una realización, los compuestos utilizados en los métodos proporcionados en este documento se formulan con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para conseguir una modulación de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en este documento.

Se divulgan formulaciones ejemplares de COMPUESTO 1 en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/384.643.

Vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención incluyen, aunque sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol con polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas de administración tales como TWEEN u otras matrices de administración poliméricas similares, seroproteínas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar la administración de COMPUESTO 1 descrito en este documento.

En una realización, la composición farmacéutica comprende COMPUESTO 1 y un excipiente. En una realización, la composición farmacéutica que comprende COMPUESTO 1 y un excipiente, es para administración oral. En una

realización, el excipiente es un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un agente humectante, un estabilizante, un fluidificante o un lubricante.

5 En una realización, el diluyente es una celulosa microcristalina.

En una realización, el aglutinante es una hidroxipropilcelulosa.

En una realización, el disgregante es almidón glicolato de sodio.

10 En una realización, el agente humectante es lauril sulfato de sodio.

En una realización, el estabilizante es acetato succinato de hipromelosa.

15 En una realización, el fluidificante es dióxido de silicio coloidal.

En una realización, el lubricante es estearato de magnesio.

20 Formatos de administración oral para el COMPUESTO 1 incluyen, aunque sin limitación, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, soluciones, suspensiones y jarabes, y también pueden comprender una pluralidad de gránulos, microesferas, polvos o bolitas que pueden estar encapsulados o no. Dichos formatos también pueden denominarse en este documento "núcleo de fármaco" que contiene COMPUESTO 1.

25 Realizaciones particulares de este documento proporcionan formas farmacéuticas orales sólidas que son comprimidos o cápsulas. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido que comprende COMPUESTO 1. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula que comprende COMPUESTO 1. En determinadas realizaciones, los comprimidos o cápsulas proporcionados en este documento comprenden opcionalmente uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, fluidificantes, diluyentes, lubricantes, colorantes, disgregantes, agentes de granulación, aglutinantes, polímeros y agentes de recubrimiento. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido de liberación controlada que libera el ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, sustancialmente en el estómago. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina dura. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina blanda. En determinadas realizaciones, la cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata. En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata o controlada que libera el API, por ejemplo, sustancialmente en el estómago. En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido de disgregación rápida que se disuelve sustancialmente en la boca después de la administración. Determinadas realizaciones proporcionadas en este documento abarcan el uso de COMPUESTO 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una MPN en un sujeto, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2, en donde la composición se prepara para administración oral.

40 Realizaciones particulares de este documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden COMPUESTO 1 que consigue un valor de ABC particular (por ejemplo, ABC(0-t) o ABC(0-∞)) en el sujeto (por ejemplo, ser humano) al que se administra por vía oral la formulación. Realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que consiguen un valor de ABC de al menos aproximadamente 25 ng-h/ml, al menos aproximadamente 50 ng-h/ml, al menos aproximadamente 75 ng-h/ml, al menos aproximadamente 100 ng-h/ml, al menos aproximadamente 150 ng-h/ml, al menos aproximadamente 200 ng-h/ml, al menos aproximadamente 250 ng-h/ml, al menos aproximadamente 300 ng-h/ml, al menos aproximadamente 350 ng-h/ml, al menos aproximadamente 400 ng-h/ml, al menos aproximadamente 450 ng-h/ml, al menos aproximadamente 500 ng-h/ml, al menos aproximadamente 550 ng-h/ml, al menos aproximadamente 600 ng-h/ml, al menos aproximadamente 650 ng-h/ml, al menos aproximadamente 700 ng-h/ml, al menos aproximadamente 750 ng-h/ml, al menos aproximadamente 800 ng-h/ml, al menos aproximadamente 850 ng-h/ml, al menos aproximadamente 900 ng-h/ml, al menos aproximadamente 950 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1000 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1100 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1200 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1300 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1400 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1500 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1600 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1700 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1800 ng-h/ml, al menos aproximadamente 1900 ng-h/ml, al menos aproximadamente 2000 ng-h/ml, al menos aproximadamente 2250 ng-h/ml o al menos aproximadamente 2500 ng-h/ml. En realizaciones particulares, la determinación de ABC se obtiene a partir de un perfil farmacocinético de tiempo-concentración obtenido de las muestras de sangre de animales o voluntarios humanos después de la dosificación.

60 Realizaciones particulares de este documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden COMPUESTO 1 que consigue una concentración plasmática máxima ("C_{máx}") particular en el sujeto al que se administra por vía oral la formulación. Realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que consiguen una C_{máx} de COMPUESTO 1 de al menos aproximadamente 25 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 75 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 150 ng/ml, al menos

aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 250 ng/ml, al menos aproximadamente 300 ng/ml, al menos aproximadamente 350 ng/ml, al menos aproximadamente 400 ng/ml, al menos aproximadamente 450 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 550 ng/ml, al menos aproximadamente 600 ng/ml, al menos aproximadamente 650 ng/ml, al menos aproximadamente 700 ng/ml, al menos aproximadamente 750 ng/ml, al menos aproximadamente 800 ng/ml, al menos aproximadamente 850 ng/ml, al menos aproximadamente 900 ng/ml, al menos aproximadamente 950 ng/ml, al menos aproximadamente 1000 ng/ml, al menos aproximadamente 1100 ng/ml, al menos aproximadamente 1200 ng/ml, al menos aproximadamente 1300 ng/ml, al menos aproximadamente 1400 ng/ml, al menos aproximadamente 1500 ng/ml, al menos aproximadamente 1600 ng/ml, al menos aproximadamente 1700 ng/ml, al menos aproximadamente 1800 ng/ml, al menos aproximadamente 1900 ng/ml, al menos aproximadamente 2000 ng/ml, al menos aproximadamente 2250 ng/ml o al menos aproximadamente 2500 ng/ml.

Realizaciones particulares de este documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones de orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden COMPUESTO 1 que consiguen un tiempo particular hasta la concentración plasmática máxima ("T_{máx}") en el sujeto al que se administra por vía oral la formulación. Realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que consiguen un T_{máx} de COMPUESTO 1 de menos de aproximadamente 10 min, menos de aproximadamente 15 min, menos de aproximadamente 20 min, menos de aproximadamente 25 min, menos de aproximadamente 30 min, menos de aproximadamente 35 min, menos de aproximadamente 40 min, menos de aproximadamente 45 min, menos de aproximadamente 50 min, menos de aproximadamente 55 min, menos de aproximadamente 60 min, menos de aproximadamente 65 min, menos de aproximadamente 70 min, menos de aproximadamente 75 min, menos de aproximadamente 80 min, menos de aproximadamente 85 min, menos de aproximadamente 90 min, menos de aproximadamente 95 min, menos de aproximadamente 100 min, menos de aproximadamente 105 min, menos de aproximadamente 110 min, menos de aproximadamente 115 min, menos de aproximadamente 120 min, menos de aproximadamente 130 min, menos de aproximadamente 140 min, menos de aproximadamente 150 min, menos de aproximadamente 160 min, menos de aproximadamente 170 min, menos de aproximadamente 180 min, menos de aproximadamente 190 min, menos de aproximadamente 200 min, menos de aproximadamente 210 min, menos de aproximadamente 220 min, menos de aproximadamente 230 min o menos de aproximadamente 240 min. En realizaciones particulares, el valor de T_{máx} se mide desde el momento en que la formulación se administra por vía oral.

Realizaciones particulares de este documento proporcionan formas farmacéuticas orales que comprenden COMPUESTO 1, en donde las formas farmacéuticas orales tienen un recubrimiento entérico. Realizaciones particulares proporcionan un recubrimiento entérico permeable o parcialmente permeable (por ejemplo, "filtrante") con poros. En realizaciones particulares, el comprimido con recubrimiento entérico permeable o parcialmente permeable libera el COMPUESTO 1 de una manera de liberación inmediata sustancialmente en el estómago.

En este documento se proporcionan formas farmacéuticas diseñadas para maximizar la absorción y/o administración eficaz de COMPUESTO 1, tras administración oral, por ejemplo, para liberación sustancialmente en el estómago. Por consiguiente, determinadas realizaciones de este documento proporcionan una forma farmacéutica oral sólida de COMPUESTO 1 que usa excipientes farmacéuticos diseñados para liberación inmediata del API tras administración oral, por ejemplo, sustancialmente en el estómago. Formulaciones de liberación inmediata particulares comprenden una cantidad específica de COMPUESTO 1 y opcionalmente uno o más excipientes. En determinadas realizaciones, la formulación puede ser un comprimido de liberación inmediata o una cápsula de liberación inmediata (tal como, por ejemplo, una cápsula de HPMC).

En este documento en [0068] se describen métodos de preparación de las formulaciones proporcionadas en este documento que comprenden el COMPUESTO 1 proporcionado en este documento (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago). En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en este documento pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de formulación farmacéutica, como se describe, por ejemplo, en libros de texto pertinentes. Véase, por ejemplo, REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL *et al.*, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en este documento (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata, formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago, o formulaciones de disgregación rápida que se disuelven sustancialmente en la boca) comprenden COMPUESTO 1 en una cantidad específica. En realizaciones particulares, la cantidad específica de COMPUESTO 1 en la formulación es, por ejemplo, aproximadamente 10 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 40 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 60 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 80 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 100 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 120 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 140 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 150 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 160 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 180 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 200 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 220 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 240

mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 260 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 280 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 300 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 320 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 340 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 360 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 380 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 400 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 420 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 440 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 460 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 480 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 500 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 700 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 800 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 900 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1000 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1100 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1200 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1300 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1400 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1500 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1600 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1700 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1800 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 1900 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2000 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2100 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2200 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2300 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2400 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 2500 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 3000 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 4000 mg. En una realización, la cantidad específica es aproximadamente 5000 mg.

En determinadas realizaciones, la formulación es un comprimido, en donde el comprimido se fabrica usando procedimientos y equipo convencionales de procesamiento de comprimidos reconocidos en la técnica. En determinadas realizaciones, el método para formar los comprimidos es compresión directa de una composición en polvo, cristalina y/o granular que comprende COMPUESTO 1 en solitario o en combinación con uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, vehículos, aditivos, polímeros o similares. Por ejemplo, como alternativa a la compresión directa, los comprimidos pueden prepararse usando procesos de granulación en húmedo o granulación en seco. Por ejemplo, los comprimidos se moldean en lugar de comprimirse, partiendo de un material húmedo o tratable de otro modo. Por ejemplo, se usan técnicas de compresión y granulación.

En determinadas realizaciones, la formulación es una cápsula, en donde las cápsulas pueden fabricarse usando procedimientos y equipos convencionales de procesamiento de cápsulas reconocidos en la técnica. En determinadas realizaciones, pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda en que las cápsulas contienen una mezcla de COMPUESTO 1 y aceite vegetal o materiales no acuosos miscibles en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicol y similares. En determinadas realizaciones, pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos de COMPUESTO 1 en combinación con un vehículo pulverulento sólido, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. En determinadas realizaciones, puede prepararse una cubierta de cápsula de gelatina dura a partir de una composición de cápsula que comprende gelatina y una pequeña cantidad de plastificante tal como glicerol. En determinadas realizaciones, como una alternativa a la gelatina, la cubierta de cápsula puede prepararse de un material carbohidratado. En determinadas realizaciones, la composición de cápsula puede incluir adicionalmente polímeros, colorantes, aromatizantes y opacificantes según lo necesario. En determinadas realizaciones, la cápsula comprende HPMC.

Por ejemplo, la formulación de COMPUESTO 1 se prepara usando disolventes acuosos sin provocar degradación hidrolítica significativa del compuesto. En realizaciones particulares, la formulación de COMPUESTO 1 es un comprimido que contiene un recubrimiento aplicado al núcleo de fármaco usando disolventes acuosos sin provocar degradación hidrolítica significativa del compuesto en la formulación. En determinadas realizaciones, se emplea agua como disolvente para recubrir el núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica oral de COMPUESTO 1 es un comprimido que contiene un recubrimiento de película aplicado al núcleo de fármaco usando disolventes acuosos. En realizaciones particulares, se emplea agua como disolvente para recubrimiento con película. En realizaciones particulares, el comprimido que contiene COMPUESTO 1 se recubre con película usando disolventes acuosos sin lograr la degradación de la composición farmacéutica. En realizaciones particulares, se usa agua como disolventes de recubrimiento con película sin lograr la degradación de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, una forma farmacéutica oral que comprende COMPUESTO 1 y un recubrimiento con película acuoso logra la liberación inmediata del fármaco tras administración oral. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica oral que comprende COMPUESTO 1 y un recubrimiento con película acuoso logra liberación del fármaco controlada en el tubo gastrointestinal superior, por ejemplo, el estómago, tras administración oral. En realizaciones particulares, un comprimido con un recubrimiento con película de base acuosa comprende COMPUESTO 1 como el API.

En determinadas realizaciones, en este documento se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada para administración oral de COMPUESTO 1, en donde la liberación se produce sustancialmente en el estómago, que comprende: a) una cantidad específica de COMPUESTO 1; b) un componente que controla la liberación del fármaco para controlar la liberación de COMPUESTO 1 sustancialmente en el tubo gastrointestinal superior, por ejemplo, el estómago;

- y c) opcionalmente uno o más excipientes. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica oral que comprende COMPUESTO 1 se prepara como un comprimido o cápsula de liberación controlada que incluye un núcleo de fármaco que comprende la composición farmacéutica y excipientes opcionales. Opcionalmente, se aplica un "recubrimiento de sellamiento" o "cubierta". En determinadas realizaciones, una formulación proporcionada en este documento que comprende COMPUESTO 1 proporcionado en este documento es un comprimido o cápsula de liberación controlada, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de COMPUESTO 1, un componente que controla la liberación del fármaco que controla la liberación de COMPUESTO 1 sustancialmente en el estómago tras administración oral, y opcionalmente, uno o más excipientes.
- Realizaciones particulares proporcionan un componente que controla la liberación del fármaco que es una matriz polimérica, que se hincha tras exposición a líquido gástrico para lograr la retención gástrica de la formulación y la liberación mantenida de COMPUESTO 1 desde la matriz polimérica sustancialmente en el estómago. En determinadas realizaciones, dichas formulaciones pueden prepararse incorporando COMPUESTO 1 en una matriz polimérica adecuada durante la formulación. Ejemplos de dicha formulaciones son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Shell *et al.*, publicación de patente de Estados Unidos n.º 2002/0051820 (solicitud n.º 09/990.061); Shell *et al.*, publicación de patente de Estados Unidos n.º 2003/0039688 (solicitud n.º 10/045.823); Gusler *et al.*, publicación de patente de Estados Unidos n.º 2003/0104053 (solicitud n.º 10/029.134).
- En determinadas realizaciones, el componente que controla la liberación del fármaco puede comprender una cubierta que rodea el núcleo que contiene fármaco, en donde la cubierta libera el COMPUESTO 1 desde el núcleo, por ejemplo, al permitir la difusión de COMPUESTO 1 desde el núcleo y promover la retención gástrica de la formulación al hincharse tras exposición a los líquidos gástricos hasta un tamaño que se retiene en el estómago. En determinadas realizaciones, dichas formulaciones pueden prepararse al comprimir en primer lugar una mezcla de COMPUESTO 1 y uno o más excipientes para formar un núcleo de fármaco, y comprimir otra mezcla en polvo sobre el núcleo de fármaco para formar la cubierta, o encerrar el núcleo de fármaco con una cubierta de cápsula hecha de materiales adecuados. Ejemplos de dicha formulaciones son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Berner *et al.*, publicación de patente de Estados Unidos n.º 2003/0104062 solicitud n.º 10/213.823).
- En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen COMPUESTO 1 y, opcionalmente, uno o más excipientes para formar un "núcleo de fármaco". Excipientes opcionales incluyen, por ejemplo, diluyentes (agentes espesantes), lubricantes, disgregantes, rellenos, estabilizantes, tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, aglutinantes, auxiliares excipientes, fluidificantes, excipientes de potenciación de la penetración, plastificantes y similares, por ejemplo, como se conoce en la técnica. Los expertos en la materia entenderán que algunas sustancias cumplen más de un propósito en una composición farmacéutica. Por ejemplo, algunas sustancias son aglutinantes que ayudan a mantener el comprimido junto después de la compresión, aunque también son disgregantes que ayudan a romper el comprimido una vez alcanza el sitio de administración diana. La selección de excipientes y cantidades a usar puede determinarla fácilmente el científico de formulación en función de la experiencia y consideración de procedimientos convencionales y trabajos de referencia disponibles en la técnica.
- En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más aglutinantes. Los aglutinantes pueden usarse, por ejemplo, para conferir cualidades cohesivas a un comprimido y, por tanto, garantizar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Aglutinantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, glucosado (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, propilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato de sodio de goma arábica, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares), Veegum, carbómero (por ejemplo, carbopol), sodio, dextrina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, KOLLIDON, PLASDONE), celulosa microcristalina, entre otros. Los aglutinantes también incluyen, por ejemplo, goma arábica, goma de agar, ácido alginico, cabómeros, carragenina, acetato ftalato de celulosa, ceratonia, quitosán, azúcar de pastelería, copovidona, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hipromelosa, inulina, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, poli(óxido de etileno), polimetilacrilatos, povidona, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, sacarosa y zeína. El aglutinante puede estar, con respecto al núcleo de fármaco, en la cantidad de aproximadamente un 2 % p/p del núcleo de fármaco; aproximadamente un 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 32 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 34 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 36 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 38 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 40 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 42 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 44 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 46 % p/p del núcleo de fármaco,

aproximadamente un 48 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 50 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 52 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 54 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 56 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 58 % p/p del núcleo de fármaco,
 5 aproximadamente un 60 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 62 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 64 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 66 % p/p del núcleo de fármaco;
 aproximadamente un 68 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 70 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 72 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 74 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 76 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 78 % p/p del núcleo de fármaco,
 10 aproximadamente un 80 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 82 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 84 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 86 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 88 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 90 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 92 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 94 % p/p del núcleo de fármaco,
 15 aproximadamente un 96 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 98 % p/p del núcleo de fármaco, o más, si se
 determina que es apropiado. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de un aglutinante particular la
 determina un experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más diluyentes.
 Los diluyentes pueden usarse, por ejemplo, para aumentar la masa, de modo que finalmente se proporcione un
 20 comprimido de tamaño práctico. Diluyentes adecuados incluyen fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa,
 caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL), celulosa microfina, almidón
 pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico
 dihidrato, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol,
 25 polimetacrilatos (por ejemplo, EUDRAGIT), cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol y talco, entre otros. Los diluyentes
 también incluyen, por ejemplo, alginato de amonio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de
 30 celulosa, azúcar comprimible, azúcar de pastelería, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido
 fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomaltosa, caolín, lácitol, lactosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de
 magnesio, maltodextrina, maltosa, triglicéridos de cadena media, celulosa microcristalina, celulosa silicificada
 microcristalina, celulosa en polvo, polidextrosa, polimetilacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol,
 35 almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, sulfobutiléter-β-ciclodextrina, talco, tragacanto, trehalosa y xilitol. Los
 diluyentes pueden usarse en cantidades calculadas para obtener un volumen deseado para un comprimido o cápsula; en
 determinadas realizaciones, un diluyente se usa en una cantidad de aproximadamente un 5 % o más, aproximadamente
 un 10 % o más, aproximadamente un 15 % o más, aproximadamente un 20 % o más, aproximadamente un 22 % o más,
 aproximadamente un 24 % o más, aproximadamente un 26 % o más, aproximadamente un 28 % o más, aproximadamente
 40 un 30 % o más, aproximadamente un 32 % o más, aproximadamente un 34 % o más, aproximadamente un 36 % o más,
 aproximadamente un 38 % o más, aproximadamente un 40 % o más, aproximadamente un 42 % o más, aproximadamente
 un 44 % o más, aproximadamente un 46 % o más, aproximadamente un 48 % o más, aproximadamente un 50 % o más,
 aproximadamente un 52 % o más, aproximadamente un 54 % o más, aproximadamente un 56 % o más, aproximadamente
 45 un 58 % o más, aproximadamente un 60 % o más, aproximadamente un 62 % o más, aproximadamente un 64 % o más,
 aproximadamente un 68 % o más, aproximadamente un 70 % o más, aproximadamente un 72 % o más, aproximadamente
 un 74 % o más, aproximadamente un 76 % o más, aproximadamente un 78 % o más, aproximadamente un 80 % o más,
 aproximadamente un 85 % o más, aproximadamente un 90 % o más, o aproximadamente un 95 % o más, en peso/peso,
 de un núcleo de fármaco; entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 90 % p/p del núcleo de fármaco; entre
 aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 80 % p/p del núcleo de fármaco; entre aproximadamente un 30 % y
 50 aproximadamente un 70 % p/p del núcleo de fármaco; entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 60 % p/p
 del núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de un diluyente particular la determina un
 experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más lubricantes.
 Los lubricantes pueden usarse, por ejemplo, para facilitar la fabricación de comprimidos; ejemplos de lubricantes
 50 adecuados incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite
 de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y
 ácido esteárico. En determinadas realizaciones, los estearatos, si están presentes, representan no más de
 aproximadamente un 2 % en peso del núcleo que contiene fármaco. Ejemplos adicionales de lubricantes incluyen, por
 55 ejemplo, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, lauril sulfato
 de magnesio, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de potasio,
 benzoato de sodio, cloruro de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato
 de cinc. En realizaciones particulares, el lubricante es estearato de magnesio. En determinadas realizaciones, el lubricante
 está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en una cantidad de aproximadamente un 0,2 % p/p del núcleo de
 60 fármaco, aproximadamente un 0,4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 0,6 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 0,8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 1,0 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 1,2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 1,4 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 1,6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 1,8 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 2,0 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 2,2 % p/p del núcleo de fármaco,
 65 aproximadamente un 2,4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 2,6 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 2,8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 3,0 % p/p del núcleo de fármaco,
 aproximadamente un 3,5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 4 % p/p del núcleo de fármaco,

aproximadamente un 4,5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 25 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 35 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 40 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 0,2 % y aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 0,5 % y aproximadamente un 5 % p/p del núcleo de fármaco, o entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 3 % p/p del núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de lubricante particular la determina un experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más disgregantes. Los disgregantes pueden usarse, por ejemplo, para facilitar la disgregación del comprimido, y pueden ser, por ejemplo, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Los disgregantes también incluyen, por ejemplo, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona (por ejemplo, KOLLIDON, POLYPLASDONE), goma guar, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio (por ejemplo, EXPLOTAB) y almidón. Disgregantes adicionales incluyen, por ejemplo, alginato de calcio, quitosán, docusato de sodio, hidroxipropilcelulosa y povidona. En determinadas realizaciones, el disgregante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en la cantidad de aproximadamente un 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 32 % p/p del núcleo de fármaco, mayor de aproximadamente un 32 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 2 % y aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, o entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de disgregante particular la determina un experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más estabilizantes. Los estabilizantes (también denominados potenciadores de absorción) pueden usarse, por ejemplo, para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. Los agentes estabilizantes incluyen, por ejemplo, succinato de d-alfa-tocoferilo con polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), goma arábica, albúmina, ácido algínico, estearato de aluminio, alginato de amonio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, bentonita, hidroxitolueno butilado, alginato de calcio, estearato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carragenina, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, dietanolamina, edetatos, etilcelulosa, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, azúcar invertido, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, monoetanolamina, pectina, poloxámero, poli(alcohol vinílico), alginato de potasio, polacrilina de potasio, povidona, galato de propilo, propilenglicol, alginato de propilenglicol, rafinosa, acetato de sodio, alginato de sodio, borato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, estearil fumarato de sodio, sorbitol, alcohol estearílico, sufobutil-b-ciclodextrina, trehalosa, cera blanca, goma xantana, xilitol, cera amarilla y acetato de cinc. En determinadas realizaciones, el estabilizante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en la cantidad de aproximadamente un 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 32 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 2 % y aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, o entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de estabilizante particular la determina un experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más fluidificantes. Los fluidificantes pueden usarse, por ejemplo, para mejorar las propiedades de flujo de una composición de polvo o granulado o para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como fluidificantes incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, almidón, fosfato de calcio tribásico y talco. En determinadas realizaciones, el fluidificante está presente, con respecto al núcleo de fármaco, en la cantidad de menos de aproximadamente un 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 1 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 2 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 3 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 4 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 5 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 9 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 12 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 14 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 16 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 18 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 20 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 22 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 24 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 26 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 28 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 30 % p/p del núcleo de fármaco, aproximadamente un 32 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 2 % y aproximadamente un 8 % p/p del núcleo de fármaco, entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 7 % p/p del núcleo de fármaco, o entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 6 % p/p del núcleo de fármaco. En determinadas realizaciones, una cantidad adecuada de fluidificante particular la determina un experto en la materia.

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 20-30 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 30-45 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 5-50 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio, todo basado en el peso total del comprimido. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (COMPUESTO A). En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (COMPUESTO A).

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 20-30 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 30-45 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 9-25 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio, todo basado en el peso total del comprimido. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol.

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 %, un excipiente intragranular seleccionado de aproximadamente un 34,5 %, un 44,5 % y hasta aproximadamente un 39,5 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa y un 6 % de almidón glicolato de sodio, y un excipiente extragranular seleccionado de aproximadamente un 20 % de celulosa microcristalina y aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio en peso, basado en el peso total del comprimido. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol.

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 30 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 45 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 9,5 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio,

aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

5

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 30 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 34,50 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 20 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

10

15

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 20 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 44,50 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 20 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

20

25

30

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden aproximadamente un 25 % de compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden aproximadamente un 39,50 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de hidroxipropilcelulosa, aproximadamente un 6 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 1 % de lauril sulfato de sodio, aproximadamente un 1 % de acetato succinato de hipromelosa, aproximadamente un 1,5 % de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden aproximadamente un 20 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 2 % de almidón glicolato de sodio, aproximadamente un 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y aproximadamente un 0,75 % de estearato de magnesio. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

35

40

En determinadas realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos proporcionados en este documento son comprimidos que comprenden compuesto 1, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hipromelosa, amarillo de óxido de hierro, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, talco y dióxido de titanio. En una realización, el compuesto 1 es la sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una realización, el compuesto 1 es la forma polimorfa 3 de sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

45

50

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden contener cualesquiera vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

55

60

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, TWEEN 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean

65

convencionalmente los aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un disolvente o dispersante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptable tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente tales como TWEEN o SPAN y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando COMPUESTO 1 con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento es útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. En determinadas realizaciones, los vehículos para administración tópica de los compuestos proporcionados en este documento incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden aplicarse por vía tópica al tubo intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en este documento parches transdérmicos tópicos.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

En determinadas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, vía intravenosa, vía intraarterial, vía subdérmica, vía intraperitoneal, vía intramuscular o vía subcutánea; o por vía oral, vía bucal, vía nasal, vía transmucosa, vía tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos de este documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composiciones de compuesto para conseguir el efecto deseado o indicado. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica individual varía dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contiene de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

Inhibidores de JAK2

En este documento se describen inhibidores de JAK2 tales como TG101348, CYT387, AZD1480, SB1518 (pacritinib), XI,019, NCB0-16562, NVP-BSK805, R723, hidroxycarbamida, SAR302503, CP-690.550 (tasocitinib) e INCB16562.

De acuerdo con la invención, el inhibidor de JAK2 para su uso en los métodos proporcionados en este documento es ruxolitinib.

Composiciones farmacéuticas que contienen ruxolitinib y vías de administración

En determinadas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ruxolitinib y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente que lo necesita en los métodos proporcionados en este documento. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende ruxolitinib y un diluyente o disolvente. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden ruxolitinib son para administración oral.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 5-25 mg ruxolitinib. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 5, 10, 15, 20 o 25 mg de ruxolitinib.

5 En determinadas realizaciones, se administra por vía oral ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5-25 mg una o dos veces a día. En determinadas realizaciones, se administra por vía oral ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5, 10, 15, 20 o 25 mg una o dos veces a día.

En determinadas realizaciones, se formula y administra ruxolitinib de acuerdo con un prospecto para ruxolitinib.

10 En determinadas realizaciones, pueden requerirse dosis menores o mayores de COMPUESTO 1 y ruxolitinib que las indicadas anteriormente. Las pautas de dosificaciones y tratamiento específicas para cualquier sujeto particular dependen de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico a cargo.

15 Tras la mejora de la afección de un sujeto, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada en este documento, si fuera necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en que la afección mejorada se conserve cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los sujetos pueden requerir, sin embargo, tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier recidiva de los síntomas de la enfermedad.

COMPUESTO 1 para su uso en métodos de tratamiento

25 El COMPUESTO 1 puede usarse en todos los métodos de tratamiento de MPN o AML en un sujeto como se proporciona en este documento.

30 Se ha observado que MPN con JAK2/IDH mutante es muy sensible a inhibición de IDH mutante y que el tratamiento dirigido a JAK2/IDH mutante combinado tiene potentes efectos antileucémicos. Se ha observado además que el tratamiento con el inhibidor de IDH2 COMPUESTO 1 muestra eficacia en MPN y AML con JAK2/IDH2 mutante, incluyendo la atenuación de la expansión mielógena, la inversión de la expansión de células madre y la reducción en la carga del alelo mutante. En determinadas realizaciones, la politerapia con COMPUESTO 1 y un inhibidor de JAK2 muestra eficacia aumentada sin toxicidad aditiva, con carga reducida de la enfermedad e inversión de la mieloproliferación aberrante *in vivo*.

35 En las realizaciones, la politerapia con COMPUESTO 1 y ruxolitinib muestra eficacia aumentada sin toxicidad aditiva, con carga reducida de la enfermedad e inversión de la mieloproliferación aberrante *in vivo*.

40 Se ha observado que la politerapia con COMPUESTO 1 y ruxolitinib invirtió las anomalías transcripcionales y metabólicas aberrantes en células madre/progenitoras con JAK2/IDH2 mutante. Aunque sin intención de limitarse a teoría particular alguna de funcionamiento, puede haber una interacción entre la señalización de la JAK cinasa y la regulación epigenética en el impulso de la expresión génica aberrante en MPN con JAK2/IDH2 mutante.

45 Se ha observado que la inhibición de JAK2 reducía los niveles de 2HG y metabolitos alterados, planteando la posibilidad de que invertir el efecto de las señalizaciones de JAK sobre el metabolismo pueda influir en la regulación epigenética de la expresión génica. Esto es plausible, ya que los niveles de metabolitos distintos de 2HG pueden influir en el estado de metilación del ADN y las histonas, incluyendo los intermedios del ciclo de Krebs (Kaelin *et al.*, Influence of metabolism on epigenetics and disease. Cell 2013; 153:56-69) y otras especies metabólicas (Lu *et al.*, Metabolic regulation of epigenetics. Cell metabolism 2012;16:9-17). Aunque sin intención de limitarse a teoría particular alguna de funcionamiento, la inhibición combinada de JAK2 y IDH2 puede tener un mayor impacto sobre la inversión del metabolismo aberrante en células con JAK2/IDH2 mutante que lo que podría atribuirse a la inhibición de la función de IDH2 neomórfica en solitario.

50 En determinadas realizaciones, en este documento se proporciona COMPUESTO 1 para su uso en un método de tratamiento de MPN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (COMPUESTO 1) en combinación con ruxolitinib, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

55 En determinadas realizaciones, en este documento se proporciona COMPUESTO 1 para su uso en un método de tratamiento de MPN de alto riesgo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo, profármaco, metabolito o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (COMPUESTO 1) en combinación con ruxolitinib, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

65

5 En determinadas realizaciones, los sujetos que tiene MPN de alto riesgo, tal como policitemia vera (PV), trombocitemia primaria o esencial (ET), incluyen sujetos con MPN que tienen antecedentes de trombosis o sujetos por encima de los 60 años de edad y que tienen una mutación en JAK2. En determinadas realizaciones, los sujetos que tiene una mielofibrosis (MF) de alto riesgo incluyen sujetos con MPN que tiene alto riesgo en función del Sistema dinámico internacional de puntuación pronóstica (DIPSS). La estratificación del riesgo para pacientes con MPN se describe por Ayalew Tefferi en American Journal of Hematology, vol. 91, n.º 1, enero de 2016.

10 En determinadas realizaciones, en este documento se proporciona COMPUESTO 1 para su uso en un método de tratamiento de AML en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (COMPUESTO 1) en combinación con ruxolitinib, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

15 En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140 o mIDH2-R172.

En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140Q. En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140W. En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140L. En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R172K. En determinadas realizaciones, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R172G.

20 En determinadas realizaciones, el alelo mutante de JAK2 es mJAK2-V617F.

En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 para su uso en los métodos divulgados en este documento es una sal mesilato (COMPUESTO A).

25 En otro aspecto, sin limitarse a teoría alguna, determinadas mutaciones de IDH2 provocan una nueva capacidad de la enzima de catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato en R(-)-2-hidroxiglutarato, en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2. Por tanto, los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en este documento son útiles para tratar MPN que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que confiere dicha actividad y, en particular, una mutación R140Q y/o R172K de IDH2.

30 En determinadas realizaciones, la eficacia del tratamiento se supervisa midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde se indica un nivel elevado para el uso de COMPUESTO 1. Una vez establecidos los niveles elevados, se determina el nivel de 2HG durante el transcurso de y/o después de terminar el tratamiento para establecer la eficacia. En determinadas realizaciones, el nivel de 2HG se determina únicamente durante el transcurso de y/o después de terminar el tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el transcurso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. Asimismo, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el transcurso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, las mediciones de 2HG se utilizan junto con otras determinaciones bien conocidas de eficacia de tratamiento de neoplasias, tales como reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas a cáncer, mejora en la salud general del sujeto, y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados con eficacia del tratamiento de neoplasias.

35 2HG puede detectarse en una muestra por los métodos de la publicación PCT n.º WO 2011/050210 y la publicación de Estados Unidos n.º US2012/0121515, o por método análogos. En un método ejemplar, puede detectarse 2HG en una muestra por LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol, y se centrifuga a 3000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Puede usarse una diversidad de diferentes métodos de separación por cromatografía de líquidos (LC). Cada método puede acoplarse mediante ionización por electronebulización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de supervisión de reacción múltiple (MRM), con los parámetros de MS optimizados sobre soluciones convencionales infundidas de metabolitos. Los metabolitos pueden separarse por cromatografía en fase inversa usando tributilamina 10 mM como agente de emparejamiento de iones en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método previamente presentado (Luo *et al.* J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de metabolitos TCA: t = 0, 50 % de B; t = 5, 95 % de B; t = 7, 95 % de B; t = 8, 0 % de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de 100 % de metanol. Otro método es específico para 2-hidroxiglutarato, que ejecuta un gradiente lineal rápido de un 50 % - 95 % de B (tampones como se definen anteriormente) durante 5 minutos. Puede usarse una Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, 2,1 μ m de tamaño de partícula (Phenomex) como columna, como se describe anteriormente. Los metabolitos pueden cuantificarse por comparación de las áreas de pico con patrones de metabolitos puros a concentración conocida. Pueden realizarse estudios de flujo de metabolitos a partir de ¹³C-glutamina como se describe, por ejemplo, en Munger *et al.* Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

45 En determinadas realizaciones, se evalúa directamente 2HG.

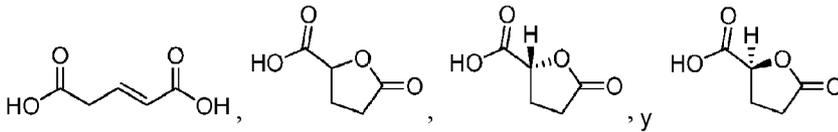
65 En determinadas realizaciones, se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realizar el método analítico. A modo de ejemplo, dicho derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un

aducto salino, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto salino, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, que se forma en el análisis de MS.

5 En determinadas realizaciones, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Ejemplos incluyen especies que se acumulan o están elevadas, o reducidas, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato, que se correlacionarán con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Derivados ejemplares de 2HG incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto salino de los mismos:

10



15

Se sabe que 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario aciduria 2-hidroxi-glutárica. Esta enfermedad está provocada por la deficiencia en la enzima 2-hidroxi-glutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en α -KG (Struys, E. A. *et al.* *Am. J. Hum. Genet.* 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxi-glutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro, como se evalúa por análisis de MRI y CSF, desarrollan leucoencefalopatía, y tienen un riesgo aumentado de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. y Rafiee, J *Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. y Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M. Latini, A., Wyse, A. T. y Dutra-Filho, C. S. *J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Además, niveles cerebrales elevados de 2HG provocan niveles aumentados de ROS (Kolker, S. *et al.* *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. *et al.* *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), lo que contribuye posiblemente a un riesgo aumentado de cáncer. La capacidad de 2HG de actuar como un agonista del receptor de NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. *et al.* *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG también puede ser tóxico para las células al inhibir de forma competitiva las enzimas que utilizan glutamato y/o α KG. Estas incluyen transaminasas que permiten la utilización de nitrógeno de glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleico, y las prolil hidroxilasas dependientes de α KG tales como las que regulan los niveles de Hif1-alfa.

20

25

Los métodos de tratamiento descritos en este documento pueden comprender adicionalmente diversas etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con COMPUESTO 1 y ruxolitinib.

30

En una realización, antes y/o después del tratamiento con COMPUESTO 1, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, el tamaño, el peso, la capacidad invasiva, el estadio y/o otro fenotipo de MPN.

35

En determinadas realizaciones, antes y/o después del tratamiento con COMPUESTO 1 y ruxolitinib, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH2 de MPN. Esto puede conseguirse por métodos normales en la técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

40

En una realización, antes y/o después del tratamiento con COMPUESTO 1 y ruxolitinib, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede conseguirse por análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición por MRI y/o MRS, análisis de muestras de líquido corporal, tal como análisis de suero o líquido cefalorraquídeo, o por análisis de material quirúrgico, por ejemplo, por espectroscopia de masas.

45

En determinadas realizaciones, dependiendo de la enfermedad a tratar y la afección del sujeto, el COMPUESTO 1 puede administrarse por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, infusión o inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El COMPUESTO 1 puede formularse en solitario o junto con uno o más agentes activos, en la unidad de dosificación adecuada con excipientes, vehículos, adyuvantes y medios farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

50

En determinadas realizaciones, la cantidad de COMPUESTO 1 administrada en los métodos proporcionados en este documento puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 2000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 10 mg/día y aproximadamente 2000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 2000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 50 mg/día y aproximadamente 1000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 1000 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 150 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En una realización, el intervalo es entre aproximadamente 150 mg/día y aproximadamente 250 mg/día. En determinadas realizaciones, dosificaciones particulares son, por ejemplo, aproximadamente 10 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 20 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 50 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 60 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 75 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 100 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 120 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 150 mg/día. En una realización, la dosis es aproximadamente 200 mg/día.

55

60

realización, la cantidad particular es hasta aproximadamente 1000 mg. En una realización, la cantidad particular es hasta aproximadamente 1200 mg. En una realización, la cantidad particular es hasta aproximadamente 1500 mg.

5 En una realización, el COMPUESTO 1 puede administrarse como una sola dosis tal como, por ejemplo, una sola inyección intravenosa, o comprimidos o pastillas orales; o a lo largo del tiempo tal como, por ejemplo, infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en embolada dividida a lo largo del tiempo. En una realización, el COMPUESTO 1 puede administrarse repetitivamente si fuera necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente enfermedad estable o regresión, o hasta que el paciente experimente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La enfermedad estable o la ausencia de la misma se determina por métodos conocidos en la técnica, tales como evaluación de los síntomas del paciente, exploración física, visualización del tumor del que se han tomado imágenes usando exploración por rayos X, CAT, PET o MRI y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

15 En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 para métodos descritos en este documento se administra una vez al día.

20 En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra a un paciente en ciclos (por ejemplo, administración diaria durante una semana, después un periodo de descanso sin administración durante hasta tres semanas). El tratamiento en ciclos implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguida de un descanso durante un periodo de tiempo y la repetición de esta administración secuencial. El tratamiento cíclico puede reducir el desarrollo de resistencias, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

25 En una realización, un método proporcionado en este documento comprende administrar COMPUESTO 1 en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más de 40 ciclos. En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 para métodos descritos en este documento se administra durante 1 a 25 ciclos. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 1. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 2. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 3. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 4. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 5. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 6. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 7. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 8. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 9. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 10. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 11. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 12. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 13. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 14. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 15. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 16. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 17. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 18. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 19. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 20. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 21. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 22. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 23. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 24. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 25. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 26. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 27. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 28. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 29. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es aproximadamente 30. En una realización, la mediana del número de ciclos administrados en un grupo de pacientes es mayor de aproximadamente 30 ciclos.

60 En determinadas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis de COMPUESTO 1 administradas a un sujeto que lo necesita durante múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más de 14 días), opcionalmente seguidas de días de descanso de dosificación del tratamiento (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o más de 28 días).

65 En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra en uno o más ciclos de 28 días en los métodos descritos en este documento. En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra en un ciclo de 28 días en los métodos descritos en este documento.

En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra por vía oral en los métodos descritos en este documento.

En determinadas realizaciones, el COMPUESTO 1 se administra una vez al día por vía oral en ciclos de 28 días a la dosis de aproximadamente 100 mg/día en los métodos descritos en este documento.

En una realización particular, el COMPUESTO 1 es para su uso en un método para tratar una MPN o AML en un sujeto, en donde el método comprende administrar por vía oral al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IDH2 en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de JAK2, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2, en donde el COMPUESTO 1 se administra una vez al día en ciclos de 28 días a una dosis de 5, 10, 25, 50, 100, 150 o 200 mg, o a una dosis de 100 mg/día.

También se describe en este documento un método de identificación de un sujeto adecuado para métodos de tratamiento descritos en este documento, que comprende: (a) obtener una muestra biológica de un sujeto que tiene MPN; (b) cribar la muestra biológica para una mutación en IDH2 y una mutación en JAK2; y (c) si el sujeto se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la presencia de un alelo mutante de JAK2, identificar al sujeto como un sujeto adecuado para tratamiento usando los métodos descritos en este documento. En otra realización, los sujetos identificados como sujetos adecuados para los métodos de tratamiento descritos en este documento se tratan con una combinación de COMPUESTO 1 y un inhibidor de JAK2, tal como ruxolitinib.

También se describe en este documento un método de identificación de un sujeto adecuado para métodos de tratamiento descritos en este documento, que comprende: (a) obtener una muestra biológica de un sujeto que tiene AML; (b) cribar la muestra biológica para una mutación en IDH2 y una mutación en JAK2; y (c) si el sujeto se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la presencia de un alelo mutante de JAK2, identificar al sujeto como un sujeto adecuado para tratamiento usando los métodos descritos en este documento.

Por ejemplo, los sujetos identificados como sujetos adecuados para los métodos de tratamiento descritos en este documento se tratan con una combinación de COMPUESTO 1 y un inhibidor de JAK2, tal como ruxolitinib.

Por ejemplo, la actividad inhibidora de COMPUESTO 1 contra mutantes de IDH2 pueden ensayarse por métodos descritos en la publicación de Estados Unidos n.º US 2013/0190287, o métodos análogos.

Población de pacientes

En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en este documento, el sujeto a tratar es un animal, por ejemplo, un mamífero o un primate no humano. En realizaciones particulares, el sujeto es un paciente humano. El sujeto puede ser masculino o femenino.

Particularmente, los sujetos susceptibles a tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en este documento incluyen sujetos con MPN o AML, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

También se engloba el COMPUESTO 1 para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en determinados grupos de edad. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano de al menos 18 años de edad. En algunas realizaciones, el paciente tiene 10, 15, 18, 21, 24, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o 85 años de edad o más. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano de 60 años de edad o más.

En determinadas realizaciones, los sujetos susceptibles a tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en este documento incluyen sujetos con MPN de alto riesgo, incluyendo sujetos que tienen antecedentes de trombosis o sujetos por encima de los 60 años de edad y que tienen una mutación en JAK2. En determinadas realizaciones, los sujetos que tienen una mielofibrosis (MF) de alto riesgo incluyen sujetos con MPN que tienen alto riesgo en función del Sistema dinámico internacional de puntuación pronóstica (DIPSS).

En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento abarcan el tratamiento de sujetos que no se han tratado previamente para MPN. En otras realizaciones, los métodos abarcan tratar a sujetos que se han tratado previamente, pero que son insensibles a los tratamientos convencionales, así como aquellos que se están tratando actualmente para MPN. Por ejemplo, los sujetos pueden haberse tratado previamente o estar actualmente tratándose con una pauta de tratamiento convencional para MPN conocida por el médico experto en la materia.

En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento abarcan el tratamiento de sujetos que no se han tratado previamente para AML. En otras realizaciones, los métodos abarcan tratar a sujetos que se han tratado previamente, pero que son insensibles a los tratamientos convencionales, así como aquellos que se están tratando actualmente para AML. Por ejemplo, los sujetos pueden haberse tratado previamente o estar actualmente tratándose con una pauta de tratamiento convencional para AML conocida por el médico experto en la materia.

Ejemplos

Como se usan, los símbolos y convenciones usados en los ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, la Journal of the American Chemical Society o la Journal of Biological Chemistry. Específicamente, aunque sin limitación, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y durante toda la memoria descriptiva: MDS = síndrome mielodisplásico; ASXL1 = proteína 1 similar a Sex Combs adicional; BRAF = protooncogén B-Raf, serina/treonina cinasa; CBL = protooncogén de linfoma de linaje B Casitas; CSF3R = receptor del factor estimulante de colonias 3; DNMT3A = ADN citosina-5-metiltransferasa 3 alfa; FAT3 = cadherina atípica FAT 3; JAK2 = Janus cinasa 2; KRAS = homólogo de oncogén vírico de sarcoma de rata de Kirsten; mIDH2 = isocitrato deshidrogenasa 2 mutante; MPL = proteína de leucemia mieloproliferativa; NRAS = homólogo de oncogén vírico RAS de neuroblastoma; SETBP1 = proteína 1 de unión a SET; SRSF2 = factor 2 de empalme rico en serina/arginina; STAG2 = antígeno estromal 2; TCF = factor de transcripción 3; TP53 = proteína tumoral p53; U2AF1 = factor 1 auxiliar de ARN nuclear pequeño U2; CR = respuesta completa; HI = mejora hemática; mCR = respuesta de médula ósea completa; NR = sin respuesta; y PR = respuesta parcial.

Animales transgénicos y ensayos

Animales transgénicos

Los ratones condicionales *JAK2*^{V617F} usados en el estudio se describen en Mullally *et al.* Physiological *JAK2*^{V617F} expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells, *Cancer Cell*, 2010;17:584-96. Los ratones *IDH1*^{R132H} transgénicos condicionales los proporcionó Kwok-Kin Wong (Dana Farber Cancer Institute) y los ratones *IDH2*^{R140Q} condicionales los proporcionó Craig B. Thompson (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

En la inducción, los ratones recibieron cinco inyecciones intraperitoneales de poliI:poliC (Amersham) de 200 µl de una solución de 1 mg por ml. Se recogió sangre periférica mediante extracción de sangre del glúteo usando tubos capilares heparinizados de microhematocrito (Thermo Fisher Scientific). Los recuentos de sangre periférica se obtuvieron usando un HemaVet de acuerdo con las instrucciones convencionales del fabricante. La escisión a las dos semanas después de la inducción se confirmó usando PCR. Todos los procedimientos en animales se realizaron de acuerdo con las Directrices para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Histología

Las características anatomopatológicas se obtuvieron después de fijación en paraformaldehído (PFA) al 4 %; se realizaron frotis de sangre y centrifugaciones en Cytospin de médula ósea en el día del sacrificio. Las secciones se tiñeron con tinción de hematoxilina y eosina o tinción de Wright Giemsa según lo apropiado. La tinción CD34+ se realizó usando anticuerpo monoclonal de rata contra CD34 realizado en un Leica Bond™ RX usando el kit de detección Bond™ Polymer Refine (cat. n.º DS9800). Las secciones teñidas con CD34 (Abcam, cat. Ab8158 diluido 1:50) se pretrataron usando recuperación de antígeno mediada por calor con citrato, pH6 (Leica Biosystem Epitope Retrieval 1, cat. n.º AR9961) durante 20 min. Se usó DAB como cromógeno, se tiñeron con contraste con hematoxilina y se montaron.

Estudios de trasplante de médula ósea

Se aislaron fémures y tibias diseccionados. La médula ósea se lavó abundantemente en PBS + BSA al 2 % o RPMI + FCS al 10 % usando una jeringa o mediante centrifugación. Los bazo se aislaron y se prepararon suspensiones de células individuales mediante alteración mecánica usando portaobjetos de vidrio. Todas las células recogidas se pasaron a través de un tamiz de 70 µm. Los glóbulos rojos (RBC) se lisaron en tampón de lisis de cloruro de amonio-bicarbonato de potasio durante 10 min en hielo. Las células se trasplantaron mediante inyección en la vena de la cola en ratones hospedadores CD45.1 irradiados de forma mortal (2 × 550 Rad). Para trasplantes no competitivos, se trasplantaron 1 × 10⁶ células totales; para trasplantes competitivos, incluyendo estudios de fármacos, se inyectaron 1 × 10⁶ células donadoras totales en una mezcla con 1 × 10⁶ células de un donador CD45.1 oncógeno; para trasplantes de célula de origen, el número de inyecciones se determinó en función del rendimiento más bajo después de clasificación para inyectar aproximadamente 100 000 MPP o 300 LT-HSC con 300 000 células de médula ósea completa de un donador CD45.1.

Ensayos terapéuticos

Aproximadamente dos meses después del trasplante competitivo, se realizó análisis de sangre periférica por HemaVet y FACS para quimerismo donador. Los ratones se emparejaron usando HCT (%), WBC (K/ul), quimerismo donador y peso corporal, y se distribuyeron aleatoriamente dentro de grupos coincidentes usando un generador de número aleatorio. Los fármacos se administraron BID mediante sonda gástrica durante 21-28 días, excepto cuando se indicara otra cosa. Se administró ruxolitinib (James Bradner, Dana Farber Cancer Institute) a 60 mg por kg; se administró 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (AG221) a 100 mg por kg o 40 mg por kg. Las dosis finales se administraron aproximadamente 1,5 horas antes del sacrificio.

Citometría de flujo y clasificación de células activadas con fluorescencia para tejidos murinos

Las células se tiñeron con anticuerpos en tampón FACS (seroalbúmina bovina al 2 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) durante 30 min en hielo. Se evaluó el quimerismo donador y auxiliar usando anticuerpos contra CD45.1 (clon A20, BioLegend) y CD45.2 (clon 104, BioLegend).

5 Para tinción de células madre y progenitoras hematopoyéticas, las células se tiñeron con un cóctel de linaje que incluía CD4 (clon RM4-5, BioLegend), CD3 (clon 17A2, BioLegend), B220/CD45R (clon RA3-6B2, BioLegend), NK1.1 (clon PK136, BioLegend), Gr-1 (clon RB6-8C5, BioLegend), Mac1/CD11b (clon M1/70, BioLegend) y Ter119 (cat. n.º 116223, BioLegend), que permite la exclusión de linaje maduro del análisis. Las células también se tiñeron con anticuerpos
10 específicos para c-Kit/CD117 (clon 2B8, BioLegend), Sca-1 (clon D7, BioLegend), FcγRII/III/CD16/32 (clon 2.4G2, eBiosciences) y CD34 (clon RAM34, eBiosciences) o SLAM/CD150 (TC15-12F12.2, BioLegend) y CD48 (HM48-1, eBioscience). Para evaluar los linajes celulares maduros se usó una combinación de anticuerpos contra Mac1, Gr-1, B220, CD3, cKit/CD117, CD45.1 y CD45.2.

15 Para evaluar los progenitores eritroides y megacariocitos se tiñeron tejidos sin lisar con un cóctel de linaje que incluía CD4, CD8, B220/CD45R, Mac1/CD11b, Gr-1, IL7R/CD127 (A7R34, BioLegend), CD49b (DX5, BioLegend). También se usaron anticuerpos contra c-Kit/CD117, Sca-1, SLAM/CD150, CD48, FcγRII/III/CD16/32, CD41 (eBioMWRReg30, eBioscience), CD105 (MJ7/18, BioLegend), CD71 (RI7217, BioLegend) y Ter119 y se seleccionaron como se describe por Pronk *et al.*, Elucidation of the Phenotypic, Functional, and Molecular Topography of a Myeloerythroid Progenitor Cell Hierarchy, Cell Stem Cell 2007;1:428-42.

20 Antes de los trasplantes de células de origen, se realizó clasificación sobre la médula ósea con enriquecimiento para células cKit/CD117-positivas usando MicroBeads CD117 (Miltenyi). Para el análisis de expresión, se realizó clasificación en médula ósea que se había reducido de células maduras usando kit de enriquecimiento de células progenitoras (STEMCELL Technologies).

25 Análisis metabólico

Se extrajo 2HG de suero usando metanol acuoso al 80 %, como se describe por Lu *et al.*, Expression of a homodimeric type I cytokine receptor is required for JAK2V617F-mediated transformation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005;102:18962-7. Todos los extractos se centrifugaron a 13 000 rpm a 4 °C para retirar el precipitado, se secaron a temperatura ambiente y se almacenaron a -80 °C. Los niveles de metabolitos se determinaron por LC en fase inversa de iones emparejados acoplada a espectrometría de masas con triple cuadrupolo con electronebulización en modo negativo usando supervisión de múltiples reacciones, y los picos de elución integrados se compararon con curvas patrón de metabolitos para la cuantificación absoluta, Dang *et al.*, Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate Nature 2009;462:739-44.

Los metabolitos polares se extrajeron de aspirados de médula ósea congelados instantáneamente usando metanol helado:agua:cloroformo 5:3:5 en hielo. Los extractos se mezclaron en agitadora vorticial durante 10 min a 4 °C y después se centrifugaron durante 5 min a 4 °C a velocidad máxima en una centrífuga de sobremesa. Se retiraron volúmenes iguales de la fase acuosa de cada muestra y se secaron en gas nitrógeno.

Se realizaron análisis de perfilado de metabolitos centrales y LC/MS de rastreo de isótopos en un espectrómetro de masas Orbitrap QExactive de sobremesa equipado con una fuente Ion Max y una sonda HESI II, que estaba acoplado a un sistema de UPLC Dionex UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA). La calibración externa de masas se realizó usando la mezcla de calibración convencional cada 7 días. Se inyectó 1 ul de cada muestra en una columna ZIC-pHILIC 2,1 3 150 mm (5 mm de tamaño de partícula) (EMD Millipore). El tampón A era carbonato de amonio 20 mM, hidróxido de amonio al 0,1 %; el tampón B era acetonitrilo. El gradiente cromatográfico se ejecutó a un caudal de 0,150 ml/min como sigue: 0-20 min: gradiente lineal de un 80 % a un 20 % de B; 20-20,5 min: gradiente lineal de un 20 % a un 80 % de B; 20,5-28 min: mantenimiento a un 80 % de B. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo de barrido completo, con cambio de polaridad con el voltaje de nebulización establecido a 3,0 kV, el capilar calentado mantenido a 275 C, y la sonda HESI mantenida a 350 C. El flujo de gas en la funda se estableció a 40 unidades, el flujo de gas auxiliar se estableció a 15 unidades, y el flujo de gas de arrastre se estableció a 1 unidad. La adquisición de datos de MS se realizó en un intervalo de 70-1000 m/z, con la resolución establecida a 70 000, la diana AGC a 10e6, y el tiempo de inyección máximo a 20 ms. La cuantificación relativa de los metabolitos polares se realizó con XCalibur QuanBrowser 2.2 (Thermo Fisher Scientific) usando una tolerancia de masa de 5 ppm y con referencia a la colección propia de patrones químicos.

Análisis de expresión

60 Las células LSK CD45.2+ se clasificaron en tampón FACS helado, se sedimentaron y se clasificaron en Triazol hasta la extracción del ARN usando fenol-cloroformo. La colección se produjo usando amplificación SMARTer (Clontech) para amplificar y crear la colección. Se realizó secuenciación Illumina usando 50 pb de extremos emparejados a 40 × 10⁶ lecturas por muestra.

65

Tejidos humanos

Se obtuvo la aprobación del Comité de Revisión Institucional del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Los tejidos se recogieron en colaboración con el Banco de Tejidos Oncológicos Humanos, y todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado. Se recogió sangre periférica reciente en tubos de extracción heparinizados, y se realizó separación de los leucocitos mononucleares en la sangre periférica (PBMC) usando Hetastarch y un gradiente de Ficoll con posterior lisis de glóbulos rojos.

Ensayos de formación de colonias humanas

Se sembraron PBMC congelados o recientes en Methocult H4435 (Stem Cell) con penicilina y estreptomina en pocillos triplicados. Las células de pacientes con MPN se sembraron después de enriquecimiento usando Microbeads CD34 (Miltenyi) a 1000 células por pocillo; las células de pacientes con AML se sembraron sin enriquecimiento a 100 000 células por pocillo. AG221 y ruxolitinib se disolvieron en las muestras a concentración 400 nM y se disolvió DMSO en los controles.

Citometría de flujo para tejidos humanos

Para observar la diferenciación eritroide en tejidos humanos se tiñeron con una combinación de CD117/cKit (YB5.B8, eBiosciences), CD34 (581, BioLegend), CD38 (HIT2, BioLegend), CD36 (5-271, BioLegend), CD71 (OKT9, eBioscience) y CD235a (HIR2, eBioscience). Para observar la diferenciación monocítica y granulocítica, se usaron anticuerpos contra CD117/cKit, CD34, CD38, CD15 (HI98, eBioscience), CD14 (HCD14, BioLegend) y CD16 (3G8, BioLegend).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como la media \pm ETM. Se usó el programa informático Prism para realizar el análisis estadístico de todos los datos. Se realizaron múltiples comparaciones usando un ANOVA unidireccional normal, usando corrección de Tukey para comparaciones *a posteriori* y valores de *p* corregidos por multiplicidad. Las comparaciones de supervivencia se realizaron usando el ensayo del orden logarítmico (Mantel-Cox). La interacción estadística calculada para la influencia del estado de mutación de *JAK2* y el estado de mutación de *IDH1* se combinó usando ANOVA bidireccional. Se usaron ensayos de la *t* emparejados para comparar los resultados en ratones antes y después del tratamiento. $p < 0,05$ se consideró significativo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$,

**** $p < 0,0001$.

Ejemplo 1: Mutaciones *JAK2*^{V617F} y de *IDH1/IDH2* neomórficas cooperan *in vivo* para impulsar la MPN progresiva

Para evaluar si mutaciones en *IDH* y *JAK2* cooperan para transformar las células madre/progenitoras hematopoyéticas, ratones con alelos condicionales *IDH1*^{R132H} o *IDH2*^{R140Q} se cruzaron con un alelo *JAK2*^{V617F} descrito en Mullally *et al.*, Physiological *JAK2*^{V617F} expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells, Cancer Cell 2010;17:584-96, y después se usó el alelo inducible *Mx1-cre* (Kühn *et al.*, Science. 8 de septiembre de 1995; 269 (5229): 1427-9) para inducir la expresión de estos alelos en células hematopoyéticas. La expresión de *IDH1*^{R132H} o *IDH2*^{R140Q} en concierto con *JAK2*^{V617F} provocó una enfermedad mortal completamente penetrante similar en la supervivencia global a *JAK2*^{V617F} en solitario (mediana de supervivencia de 156 y 359 días, respectivamente), pero con supervivencia reducida en comparación con ratones con *IDH1*^{R132H} o *IDH2*^{R140Q} mutante o sin mutaciones (mediana de supervivencia indefinida en 800 días; $p < 0,0001$; figura 1A). En contraste, en estudios de trasplante, los ratones a los que se les trasplantaron células con *IDH/JAK2* mutante mostraron supervivencia significativamente reducida en comparación con destinatarios a los que se les trasplantaron células con *JAK2* mutante (mediana de supervivencia de 206 y 274 días, respectivamente; $p = 0,0480$; figura 1B). En los sacrificios programados, los ratones con mutación combinada de *IDH1*^{R132H} o *IDH2*^{R140Q} con *JAK2*^{V617F} muestran policitemia (hematocrito medio de un 59 %, 65 % respectivamente), leucocitosis (media de 23,78 K/ul, 16,22 K/ul respectivamente; figura 1C, G) y esplenomegalia (574,4 mg, 690,7 mg, respectivamente; figura 1D, H) similares a los controles con *JAK2* mutante. Los ratones *IDH1*^{R132H} y *IDH2*^{R140Q} tenían niveles elevados de 2HG en suero (figura 1E, I), y los niveles de 2HG fueron mayores en ratones con *IDH1*^{R132H} y *JAK2*^{V617F} simultáneamente en comparación con ratones con *IDH1*^{R132H} en solitario ($p = 0,0024$), lo que sugiere que las mutaciones de *JAK2* e *IDH1* interactúan promoviendo mayores niveles de 2HG ($p = 0,0375$; figura 1E). La expresión de *IDH1* o *IDH2* mutante en concierto con *JAK2*^{V617F} provocó la alteración de la arquitectura esplénica más allá de los observados en ratones *JAK2*^{V617F}, incluyendo la expansión de células similares a blastocitos con cromatina abierta y nucleolos grandes en ratones con *IDH/JAK2* mutante no observados en ratones *JAK2*^{V617F}. Los megacariocitos con *JAK2/IDH* mutante tenían expresión aumentada de CD34 por inmunohistoquímica en comparación con los progenitores plaquetarios en ratones *JAK2*^{V617F}, coherente con la diferenciación megacariocítica alterada (figura 1F, J).

Estos datos indican que mutaciones simultáneas en *JAK2* y *IDH1/2* cooperan para impulsar una neoplasia mieloproliferativa trasplantable mortal con diferenciación alterada *in vivo* no observada con expresión de cualquier alelo en solitario.

Ejemplo 2: MPN con JAK2/IDH mutante inicia y propaga la enfermedad a partir del compartimento de células madre hematopoyéticas a largo plazo

En trasplantes competitivos, se descubrió que células de médula ósea con *IDH2*^{R140Q} mutante podrían competir con células naturales, y el aumento resultante en la autorrenovación inducida por *IDH2* mutante se mantuvo en células con mutaciones simultáneas *IDH2*^{R140Q} y *JAK2*^{V617F} (figura 2A). Los receptores de los trasplantes tenían un fenotipo similar a los ratones primarios, que incluye policitemia y trombocitosis. En ratones injertados con médula *IDH2*^{R140Q} *JAK2*^{V617F} se descubrió que tenían mayor leucocitosis en comparación con ratones trasplantados con células mutantes *JAK2*^{V617F} (figura 6A).

Como las neoplasias malignas hematopoyéticas inducidas por IDH y *JAK2* mutantes se propagan a través de células derivadas de diferentes compartimentos de células madre, véase, Shih *et al.* Mutational cooperativity linked to combinatorial epigenetic gain of function in acute myeloid leukemia, *Cancer Cell* 2015; 27:502-15; y Kats *et al.* Proto-oncogenic role of mutant IDH2 in leukemia initiation and maintenance, *Cell Stem Cell* 2014; 14:329-41; se exploró la población celular que podía propagar la enfermedad con *JAK2/IDH* mutante.

Se clasificaron las células de médula ósea *IDH1*^{R132H} y *JAK2*^{V617F} en poblaciones de LSK (Lin⁻ CD117/cKit⁺ Sca1⁺), células hematopoyéticas a largo plazo (LT-HSC; LSK CD48⁻ CD150⁺) y progenitores multipotentes (MPP; LSK CD48⁺ CD150⁻; figuras 6B) y se trasplantaron en ratones destinatarios congénicos. Se evaluó el quimerismo de la enfermedad, la policitemia y la trombocitemia en los ratones destinatarios, lo que demostró que los ratones trasplantados con LT-HSC, pero no MPP, tenían evidencia de injerto a largo plazo y mieloproliferación (figura 2B). Los destinatarios trasplantados con LT-HSC desarrollaron MPN mortal, coherente con la propagación eficaz de la enfermedad a partir del compartimento de células madre (figura 6C).

Estos datos demuestran que MPN con *JAK2/IDH* mutante se inicia y propaga en LT-HSC, en contraste con los modelos de AML con IDH y *Tet2* mutantes en que la capacidad leucémica de las células madre se mantiene en la población MPP.

A continuación, se evaluó el número relativo de células madre/progenitoras en ratones con *JAK2/IDH* mutante. Se descubrió que los números de LSK totales estaban expandidos, con un aumento en todos los compartimentos de células madre y progenitoras hematopoyéticas (figura 2C, figura 6D, 6E). Las mutaciones simultáneas en *JAK2/IDH* impulsan un aumento en los progenitores mielógenos (MP: Lin⁻ Sca⁺ cKit⁺) incluyendo un aumento en los progenitores mielógenos comunes (CMP; Lin⁻ Sca⁺ cKit⁺ CD16/32⁻ CD34⁺; figura 2G, figura 6F). Las poblaciones de premegacariocitos (Pre-MegE: Lin⁻ cKit⁺ Sca1⁻ CD41⁻ CD16/32⁻ CD150⁺ CD105⁻) estaban reducidas significativamente en mutantes combinados *IDH2*^{R140Q} *JAK2*^{V617F} en comparación con *JAK2*^{V617F} en solitario, mientras que los progenitores de megacariocitos (MkP: Lin⁻ cKit⁺ Sea1⁻ CD150⁺ CD41⁺) estaban expandidos en ratones *JAK2*^{V617F} independientemente del estado de IDH (figura 2E). Con respecto a los progenitores eritroides, las mutaciones simultáneas en *JAK2* y *IDH2* provocaron una reducción en CFU-E (Lin⁻ cKit⁺ Sca1⁻ CD41⁻ CD16/32⁻ CD150⁻ CD105⁺ Ter119⁻) y un aumento en los preeritrocitos (Lin⁻ cKit⁺ Sca1⁻ CD41⁻ CD16/32⁻ CD150⁻ CD105⁺ Ter119⁺) (figura 2F). En contraste, los progenitores de pregranulocitos-macrófagos (Pre-GM; Lin⁻ cKit⁺ Sea1⁻ CD41⁻ CD16/32⁻ CD150⁻ CD105⁻) se redujeron mientras que los progenitores de granulocitos-macrófagos (GMP; Lin⁻ cKit⁺ Sea1⁻ CD41⁻ CD16/32⁺ CD150⁻) se expandieron proporcionalmente (figura 2G).

Estos datos indican que la MPN mutante combinada muestra perturbaciones en las poblaciones de células madre, progenitoras y precursoras con un aumento en células madre/progenitoras más primitivas y una disminución en las poblaciones maduras de megacariocitos/eritroides.

Ejemplo 3: La inhibición combinada de JAK2/IDH2 muestra eficacia aumentada en MPN con JAK2/IDH2 mutante

Dado que los pacientes con MPN con mutaciones simultáneas en *JAK2* e *IDH* están en alto riesgo de progresión de la enfermedad y tienen un desenlace clínico adverso, se ensayó la inhibición de *JAK2*, la inhibición de *IDH2* y la inhibición combinada de *JAK2/IDH2* para determinar la eficacia en el tratamiento de MPN con *JAK2/IDH2* mutante. Ratones con células CD45.2 *JAK2/IDH2* mutantes y con células CD45.1 naturales se injertaron, y después que los ratones destinatarios desarrollaran MPN, los ratones se trataron con vehículo, el inhibidor de *IDH2* AG221 y/o el inhibidor de *JAK* cinasa ruxolitinib (INC18424). No se observaron evidencias de toxicidad sinérgica o aditiva con la politerapia, y el tratamiento con ruxolitinib no aumentó los niveles de AG221. Los niveles de 2HG en suero en ratones injertados con células *IDH2*^{R140Q} *JAK2*^{V617F} mutantes (media 1874 ng/ml) se redujeron con tratamiento oral con AG221 a dosis entre 40-100 mg/kg administradas como monoterapia (media 744,4, $p < 0,0001$) o en combinación con ruxolitinib (media 562,6 ng/ml, $p < 0,0001$), coherente con inhibición de la diana (figura 3A). De forma interesante, la monoterapia con ruxolitinib también redujo moderadamente los niveles de 2HG en suero (media 1233 ng/ml, $p = 0,0016$; figura 3A). La esplenomegalia en ratones enfermos (media de vehículo 289,1 mg) se redujo por monoterapia con AG221 (188,3 mg, $p = 0,0040$) o monoterapia con ruxolitinib (101,3 mg, $p < 0,0001$), pero la esplenomegalia se resolvió completamente con politerapia (59,53 mg, $p < 0,0001$, figura 3B). La politerapia con AG221 y ruxolitinib también normalizó la policitemia (hematocrito de un 58,7 % frente a un 37,61 %, $p = 0,0028$) y la leucocitosis (11,62 K/ul frente a 3,111 K/ul, $p = 0,0069$) hasta un grado más allá de los observados con cualquier agente en solitario (figura 3C). El número total de LSK en la médula ósea de ratones con doble mutante (media de vehículo $57,19 \times 10^3$) se redujo mediante monoterapia con AG221 ($36,43 \times 10^3$, ns), monoterapia con ruxolitinib ($20,73 \times 10^3$, $p = 0,0266$) o tratamiento combinado ($14,42 \times 10^3$, $p = 0,0090$); la reducción en las células madre/progenitoras se observó en LT-HSC, ST-HSC y MPP hasta un grado similar (figura 3D; figura 6H). El tratamiento combinado redujo el número total de MP en la médula ósea de ratones con doble mutante (media de vehículo $2,46 \times 10^6$ frente a $0,8863 \times 10^6$) hasta un grado mayor que cualquier agente en solitario y esta reducción se observó en todas las subpoblaciones medidas, incluyendo CMP, GMP y MEP (figura 3E; figura 6I).

La expansión de progenitores de eritrocitos se redujo con monoterapia con ruxolitinib o AG221 o politerapia. Estos incluyeron Pre-CFU-E (media de vehículo 0,5189 % frente a AG221 0,1913 %, $p = 0,0051$; frente a ruxolitinib 0,1103 %, $p = 0,0005$; frente a combinado 0,09978 % $p = 0,0006$), CFU-E (vehículo 1,621 frente a AG 0,8251, $p = \text{ns}$; frente a ruxolitinib 0,5553, $p = 0,0105$; frente a combinación 0,5868, $p = 0,0180$) y preeritrocitos (vehículo 0,1757 frente a AG221 0,03906, $p = 0,0005$; frente a ruxolitinib 0,08063, $p = 0,0149$; frente a combinación 0,02943, $p = 0,0003$ (figura 3F). El tratamiento con monoterapia o politerapia redujo las poblaciones de Pre-MegE (vehículo 0,1757 frente a AG221 0,03906, $p = 0,0005$; frente a ruxolitinib 0,08063, $p = 0,0149$; frente a combinación 0,02943, $p = 0,0003$) con una tendencia hacia una reducción en las poblaciones MkP expandidas en todos los grupos de tratamiento (figura 3G). Asimismo, la politerapia o monoterapia redujo las poblaciones Pre-GM y GMP (figura 3H).

Ejemplo 4: La inhibición de IDH2 o la inhibición combinada de JAK2/IDH2 reduce la carga de la enfermedad *in vivo*

Como los inhibidores de JAK2 no reducen sustancialmente la carga alélica en modelos preclínicos de enfermedad con *JAK2* mutante (véase, Quintás-Cardama *et al.* Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms, *Blood*. 2010;115:3109-17) o en el contexto clínico (véase, Verstovsek *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012;366:799-807 y Verstovsek *et al.* Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1117-27), se realizó un estudio para evaluar si la inhibición de IDH2, en solitario o en combinación con la inhibición de JAK2, podría reducir la carga de la enfermedad *in vivo*. Se evaluó el impacto del tratamiento con AG221 o la politerapia con AG221/ruxolitinib sobre la proporción de células MPN IDH2^{R140Q} *JAK2*^{V617F} (CD45.2⁺) en ratones destinatarios.

Al comparar la carga alélica en la sangre periférica de ratones individuales antes y después del tratamiento, se observó que ratones tratados con AG221 o inhibición combinada de JAK2/IDH2 mostraban reducciones significativas en el quimerismo donador mutante (cambio medio antes y después del tratamiento para AG221 -6,291 %, $p = 0,0411$ y para combinación -7,547 %, $p = 0,0225$). En contraste, los ratones tratados con ruxolitinib o vehículo mostraron expansión significativa de la carga de alelo mutante (cambio medio antes y después del tratamiento para ruxolitinib +3,256 %, $p = 0,0122$ y para vehículo +4,236, $p = 0,0374$; figura 3I). Al examinar solamente las células derivadas del donador (CD45.2⁺), la monoterapia con inhibidor o tratamiento con inhibidor de IDH2/JAK2 combinado redujo la proporción de LSK CD45.2 (figura 3J), mientras que el número de células madre/progenitoras sin mutaciones CD45.1 no se vio afectado (datos no mostrados), lo que indica un potente efecto selectivo de AG221 sobre células mutantes *in vivo*. Dentro del compartimento de LSK derivadas del donador, las subpoblaciones LSK LT-HSC, ST-HSC y MPP volvieron a los niveles naturales. Coherente con el efecto sobre las células madre/progenitoras, se descubrió que la monoterapia con inhibidor de IDH2 o el tratamiento con inhibidor de IDH2/JAK2 combinado reducía la proporción de poblaciones progenitoras mielógenas CD45.2 (figura 3K) sin afectar al número de progenitores mielógenos CD45.1. Dentro del compartimento de MP derivadas del donador, las subpoblaciones que incluyen CMP, GMP y MEP también se normalizaron parcialmente con monoterapia o politerapia (figura 3K). La proporción de células progenitoras eritroides mutantes CD45.2 (CD71⁺ Ter119⁺) se normalizó con politerapia, coherente con una potente supresión de progenitores eritroides mutantes (figura 3L).

Histológicamente, el tratamiento con politerapia de JAK2/IDH2 normalizó la morfología de la médula ósea y el bazo, con una reducción en la proporción de células mielógenas y el retorno a las dilataciones normales en el hueso. El tratamiento con AG221, pero no ruxolitinib, provocó la expresión aberrante de CD34 observada en megacariocitos, mientras que el tratamiento combinado eliminó la presencia de estas células. Se observó que la politerapia con AG221 o AG221/ruxolitinib eliminaba la expansión de esplenoblastos observada en MPN con JAK2/IDH2 mutante sin tratar (figura 3M).

Ejemplo 5: La inhibición combinada de JAK2/IDH2 normaliza la transcripción aberrante en MPN con JAK2/IDH2 mutante

Dada la función de JAK2 como factor de transcripción, y la capacidad de IDH mutante de modular el estado epigenético (véase, Xu *et al.* Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases, *Cancer Cell*, 2011;19:17-30; y Figueroa *et al.*, Leukemic IDH1 and IDH2 Mutations Result in a Hypermethylation Phenotype, Disrupt TET2 Function, and Impair Hematopoietic Differentiation, *Cancer Cell* 2010;18:553-67), se estudió el efecto de la mutación combinada de JAK2/IDH2 sobre la expresión génica *in vivo*. Adicionalmente, se estudió el efecto de la inhibición combinada de IDH2/JAK2. Se recogieron LSK CD45.2 mutantes y se clasificaron a partir de ratones destinatarios injertados con células con JAK2/IDH2 mutante que se trataron con vehículo, AG221, ruxolitinib o politerapia y su resultado transcripcional se comparó entre sí y con células sin mutaciones a través de secuenciación de ARN. Las LSK IDH2^{R140Q} *JAK2*^{V617F} mutantes tenían un perfil de expresión génica distinto en comparación con LSK sin mutaciones. Este perfil de expresión génica se enriqueció para conjuntos de genes de marca distintiva MSigDB relacionados con los conjuntos de genes de señalización de JAK-STAT, incluyendo la señalización de IL6/JAK/STAT3 ($q = 0,034$, NES = 1,9) y la señalización de interferón gamma ($q = 0,033$, NES = 1,9) (figura 4A). Se observó expresión enriquecida de conjuntos de genes relacionados con el metabolismo, incluyendo mTOR ($q = 0,005$, NES = 2,4) y fosforilación oxidativa ($q = 0,0047$, NES = 2,3; figura 4A). Finalmente, determinadas características distintivas oncogénicas tales como cMYC ($q = 0,004$, NES = 2,5) estaban aumentadas en la expresión en células con JAK2/IDH2 mutante.

Conjuntamente, estos datos sugieren que las mutaciones simultáneas *IDH2*^{R140Q} y *JAK2*^{V617F} provocan alteraciones transcripcionales.

El tratamiento con inhibidor tuvo un impacto sobre la expresión génica aberrante en LSK mutantes *IDH2*^{R140Q} *JAK2*^{V617F}. Se observó un efecto más drástico sobre la expresión génica con politerapia de inhibidor de *JAK2/IDH2* que con cualquier monoterapia, de modo que las LSK derivadas de ratones que recibieron politerapia se agruparon de forma más similar a las LSK sin mutaciones en un análisis no supervisado, y en agrupación basada en genes expresados de forma diferencial entre ratones enfermos y sin mutaciones (figura 4B). Además, el examen de los cambios de expresión provocados por el tratamiento combinado mostró inversión significativa de los patrones de expresión inducidos por mutaciones en *IDH/JAK2* (valor de $p < 1e-4$ para genes tanto regulados por disminución como por aumento) (figura 4C). Un subconjunto de características distintivas de expresión génica invertido por politerapia también se invirtió en ratones tratados con monoterapia con AG221, incluyendo tanto genes regulados por aumento ($p < 1e-4$, NES = +1,9) como por disminución ($p < 1e-4$; NES = -2,3). La característica distintiva de tratamiento combinado mostró enriquecimiento significativo de características distintivas génicas que también se alteraron significativamente por monoterapia con ruxolitinib (reguladas por disminución únicamente; $p < 1e-4$, NES = -2,2), lo que indica un efecto aditivo del tratamiento combinado sobre los cambios de expresión con respecto a los inducidos por cada monoterapia.

Los conjuntos de genes expresados de forma diferencial se caracterizaron adicionalmente entre cada grupo de tratamiento y médula ósea sin mutaciones. Los ratones tratados con monoterapia con ruxolitinib mostraron pérdida de enriquecimiento de conjuntos de genes relacionados con *JAK-STAT* en comparación con los ratones de vehículo. En el caso de *IL6/JAK/STAT3*, el enriquecimiento para la expresión de genes en esta ruta se observaron en el vehículo y en células madre de ratones tratados con monoterapia con AG221. Sin embargo, esta característica distintiva de expresión génica se normalizó en células madre de ratones tratados con monoterapia con ruxolitinib o politerapia. Asimismo, las características distintivas de interferón gamma, que estaban enriquecidas significativamente en células madre de ratones tratados con vehículo o monoterapia con AG221 perdieron significación en animales que recibieron monoterapia con ruxolitinib, y estaban enriquecidas negativamente en ratones tratados con politerapia (figura 4D). En el contexto de estos hallazgos, se identificaron varios conjuntos de genes relacionados con oncogenes clásicos cuyas características distintivas de expresión génica están reguladas por aumento en ratones enfermos y que se redujeron/invirtieron en ratones tratados, incluyendo características distintivas de *cMYC*, *mTOR* y *KRAS*. En cada una de estas características distintivas oncogénicas, estaba presente un enriquecimiento altamente significativo en células madre de ratones tratados con vehículo, monoterapia con AG221 y monoterapia con ruxolitinib, sin embargo, estas características distintivas de expresión génica aberrantes se normalizaron por tratamiento con inhibidor de *JAK2/IDH2* combinado (figura 4G). Conjuntamente, estos datos indican que el tratamiento combinado restablece un patrón de expresión génica natural en LSK.

Ejemplo 6: La inhibición combinada de *JAK2/IDH2* tiene efectos cooperativos para invertir el metabolismo alterado en MPN con *JAK2/IDH2* mutante.

Se estudió el efecto del tratamiento con AG221, ruxolitinib y politerapia sobre el metabolismo de células de MPN con *JAK2/IDH2* mutante usando LC/MS para medir los metabolitos de aspirados de médula ósea de ratón después de 10 días de tratamiento con vehículo, ruxolitinib o monoterapia con AG221, o politerapia. La reducción en los niveles de 2HG con monoterapia con inhibidor de *IDH* se verificó en primer lugar (figura 4F). La monoterapia con inhibidor de *IDH* también redujo los niveles de intermediarios del ciclo de Krebs, incluyendo α -cetoglutarato, citrato, succinato, fumarato y malato ($p < 0,0252$; figura 4G). Los niveles de 2HG también se redujeron con monoterapia con inhibidor de ruxolitinib (figura 4F), lo que es coherente con los resultados observados en el suero de ratones tratados (figura 3A). La monoterapia con ruxolitinib también redujo los tamaños de las combinaciones de citrato ($p = 0,0064$), fumarato ($p = 0,0224$) y malato ($p < 0,0001$; figura 4G). Coherente con las observaciones en suero, los ratones tratados con politerapia tuvieron niveles similares de 2HG que los ratones sin mutaciones (figura 4F), lo que apoya el efecto combinado de los dos fármacos. Se observaron niveles reducidos de glutamato con monoterapia con ruxolitinib ($p = 0,0026$) y la politerapia ($p = 0,0049$) que estuvieron acompañados por aumentos coordinados en glutamina, particularmente en ratones con tratamiento combinado (figura 4H). Estos datos proporcionan un posible punto de intersección entre las rutas de *JAK2* y *IDH2* mutantes en la regulación del metabolismo de glutamato/glutamina.

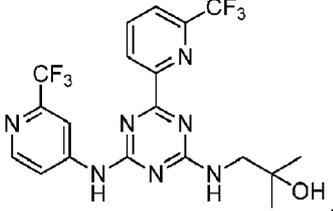
Ejemplo 7: La inhibición de *JAK* cinasa e *IDH* mutante muestra eficacia cooperativa en muestras de MPN primaria de pacientes con mutaciones de *JAK2/IDH2*.

Se realizaron ensayos de metilcelulosa sobre muestras de sangre enriquecidas CD34+ de pacientes con MPN determinada clínicamente y AML tras MPN con mutaciones *IDH2*^{R140Q} y *JAK2*^{V617F}. Este análisis incluyó un paciente para cuyas muestras de MPN en fase crónica y del tiempo de transformación leucémica (PT 24, figura 5) estaban disponibles. Todos los pacientes mostraron un patrón característico de formación de colonias con un aumento en el número de colonias con monoterapia con inhibidor de *IDH*. Esta expansión estaba acompañada por la presencia de colonias BFU-E, coherente con el restablecimiento de diferenciación eritroide (figura 5A) como se describe por Wang *et al.* Targeted Inhibition of Mutant *IDH2* in Leukemia Cells Induces Cellular Differentiation, Science 2013:1-7. En el examen morfológico, esta expansión también se asoció con la presencia de colonias grandes bien diferenciadas en comparación con los controles (figura 5B). El análisis FACS mostró que el tratamiento con inhibidor de *IDH* reducía la expresión superficial del marcador inmaduro cKit/CD117 (figura 5C). Con respecto a marcadores de diferenciación, se descubrió que la mayoría de muestras

5 de pacientes tratados con AG221 mostraba regulación por aumento del marcador eritroide CD235a (figura 5D) o el marcador mielógeno CD14, coherente con la diferenciación restablecida en células de MPN/AML con JAK2/IDH2 mutante (figura 5E). En contraste, se observó que el tratamiento con inhibidor de JAK, en solitario o en combinación con tratamiento con inhibidor de IDH2, redujo la producción de colonias. La politerapia atenuó el aumento en el número de colonias observado con monoterapia con inhibidor de IDH2, mientras aún se mantenía el efecto de la inhibición de IDH2 sobre la promoción de la diferenciación, como se evidencia por una reducción en la proporción de colonias c-Kit positivas y un aumento en la proporción de colonias CD235a/CD14 positivas, que no se observó con tratamiento con ruxolitinib en solitario. Estos datos sugieren que el tratamiento con inhibidor de JAK/IDH2 combinado puede tener efectos cooperativos al atenuar la proliferación y promover la diferenciación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa o leucemia mielógena aguda en un sujeto, en donde el compuesto es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol que tiene la siguiente fórmula:



- o una sal, solvato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo (COMPUESTO 1), en donde el método comprende administrar al sujeto una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y una cantidad terapéuticamente eficaz de ruxolitinib, en donde el sujeto porta un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, en donde la neoplasia mieloproliferativa se selecciona de policitemia vera, trombocitemia primaria o esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, leucemia mielógena crónica, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140 o mIDH2-R172.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R172.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140Q, mIDH2-R140W, mIDH2-R172K o mIDH2-R172G.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el alelo mutante de JAK2 es mJAK2-V617F.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el COMPUESTO 1 se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 2000 mg/día.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el COMPUESTO 1 se administra a una dosis de aproximadamente 50 a 500 mg/día, preferiblemente en donde la dosis es aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 300 mg/día.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el COMPUESTO 1 se administra una vez al día.

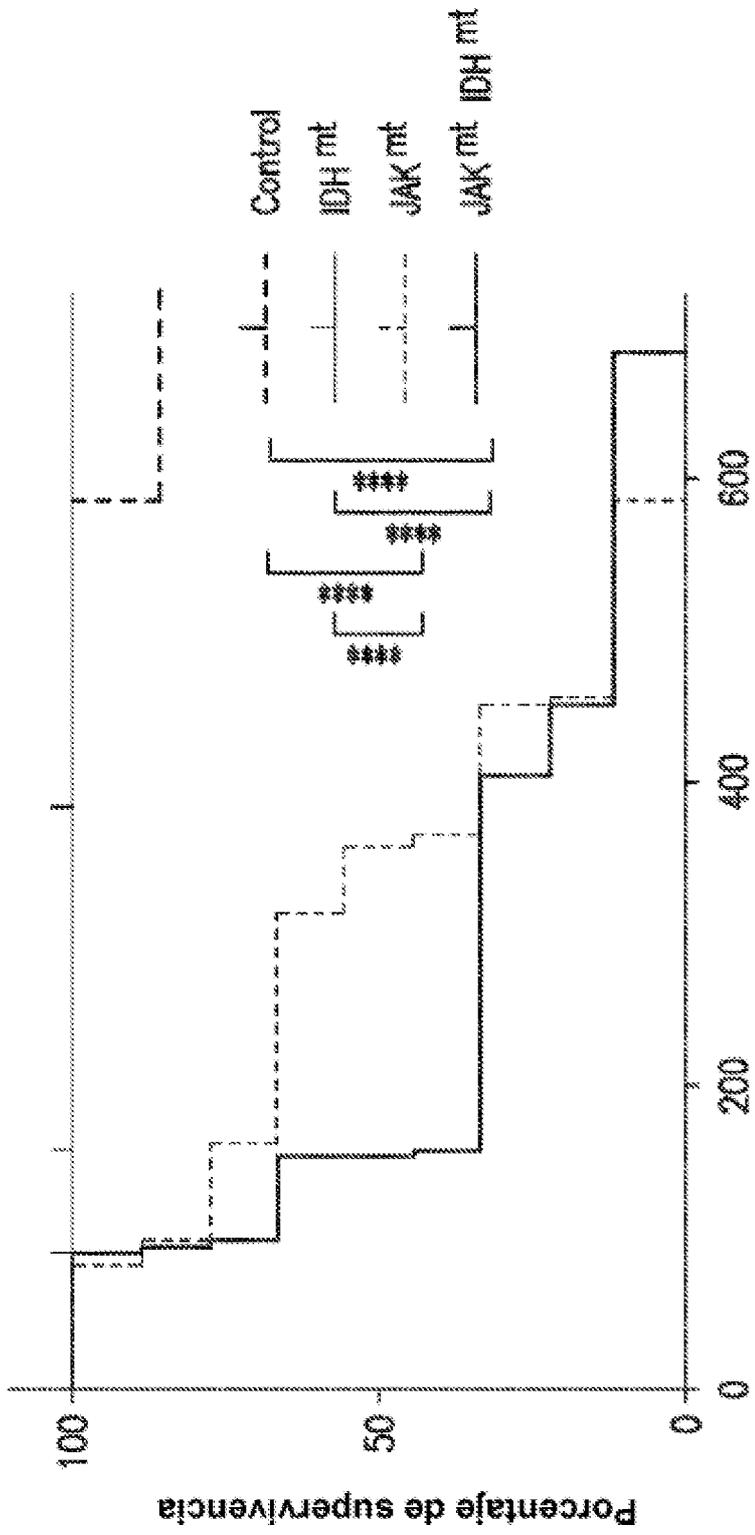
11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el COMPUESTO 1 se administra durante 1 a 25 ciclos, en donde el COMPUESTO 1 se administra en ciclos de 28 días y/o en donde COMPUESTO 1 se administra por vía oral.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el COMPUESTO 1 se administra una vez al día por vía oral en un ciclo de 28 días a una dosis de aproximadamente 100 mg/día.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el COMPUESTO 1 es una sal mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

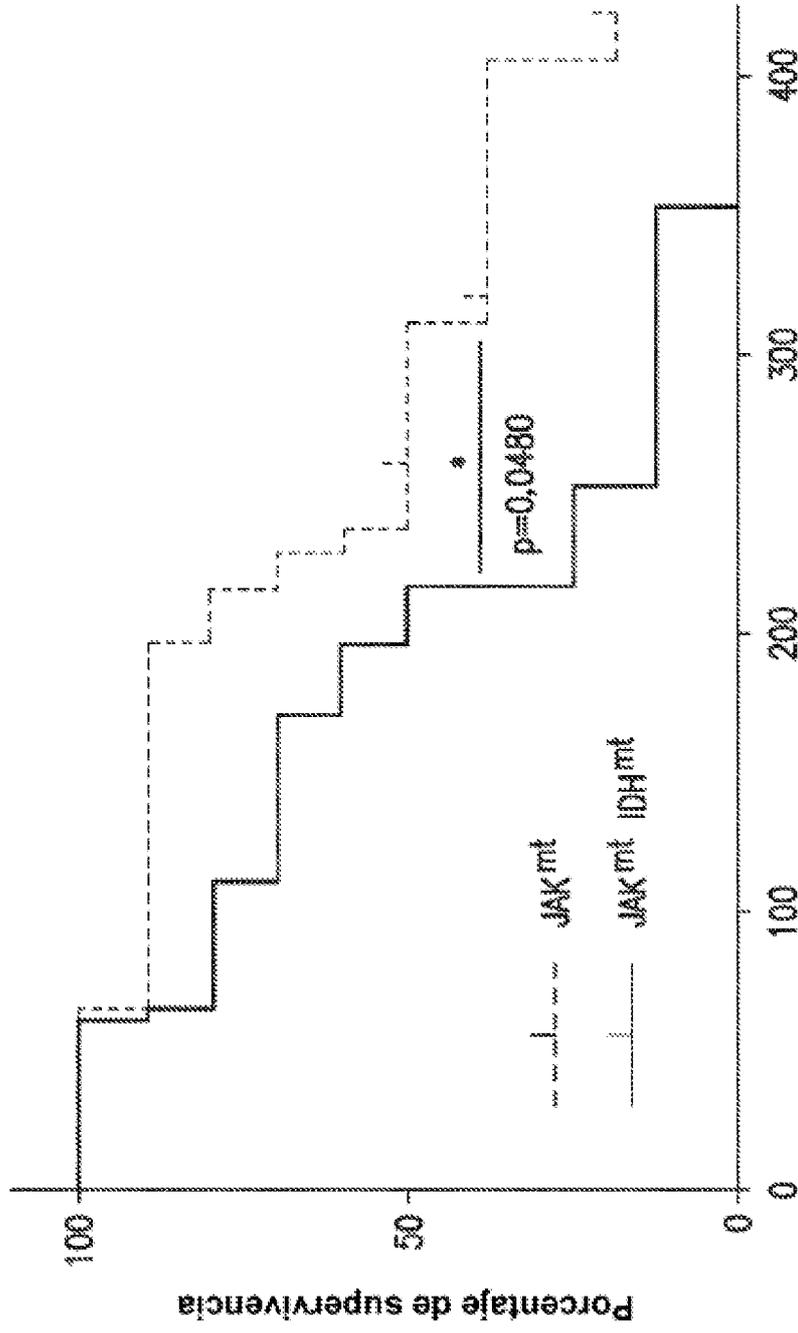
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se administra ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5-25 mg una o dos veces al día, preferiblemente en donde se administra ruxolitinib en una dosis de aproximadamente 5, 10, 15, 20 o 25 mg una o dos veces a día.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 14, en donde se administra ruxolitinib por vía oral.



Días después de la inducción

FIG. 1A



Días después del trasplante

FIG. 1B

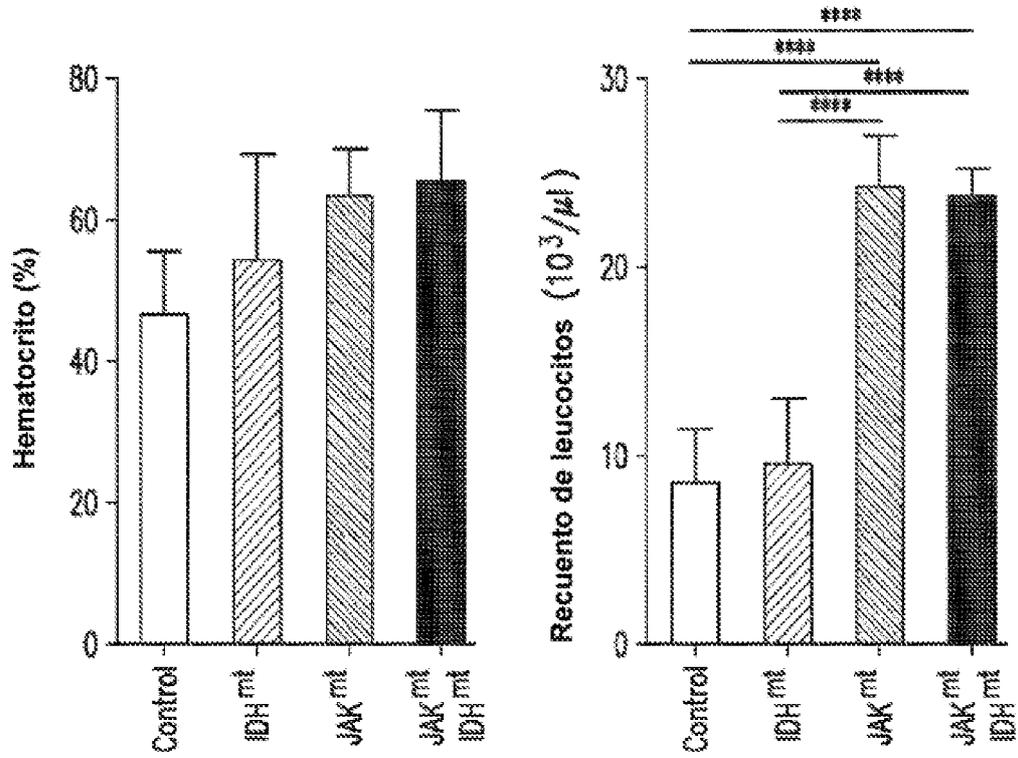


FIG. 1C

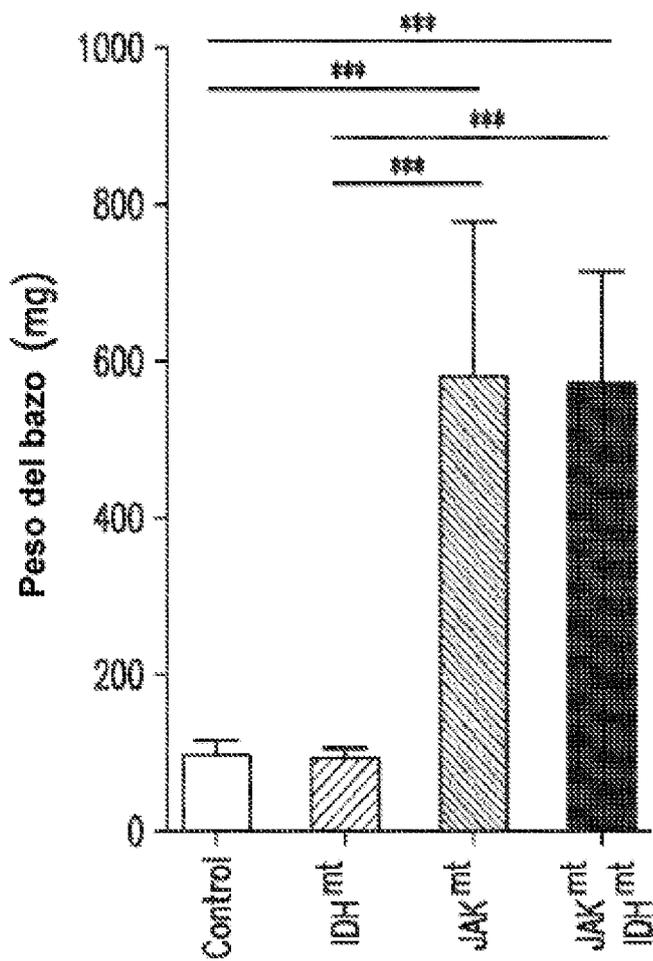


FIG. 1D

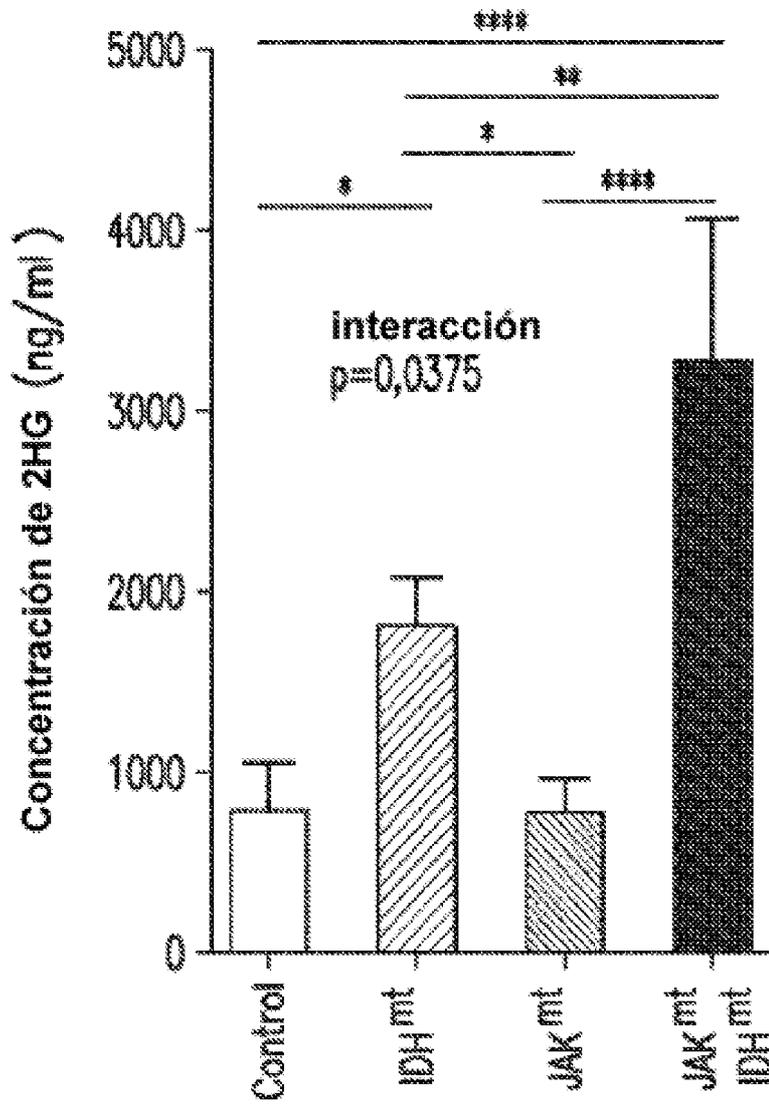


FIG. 1E

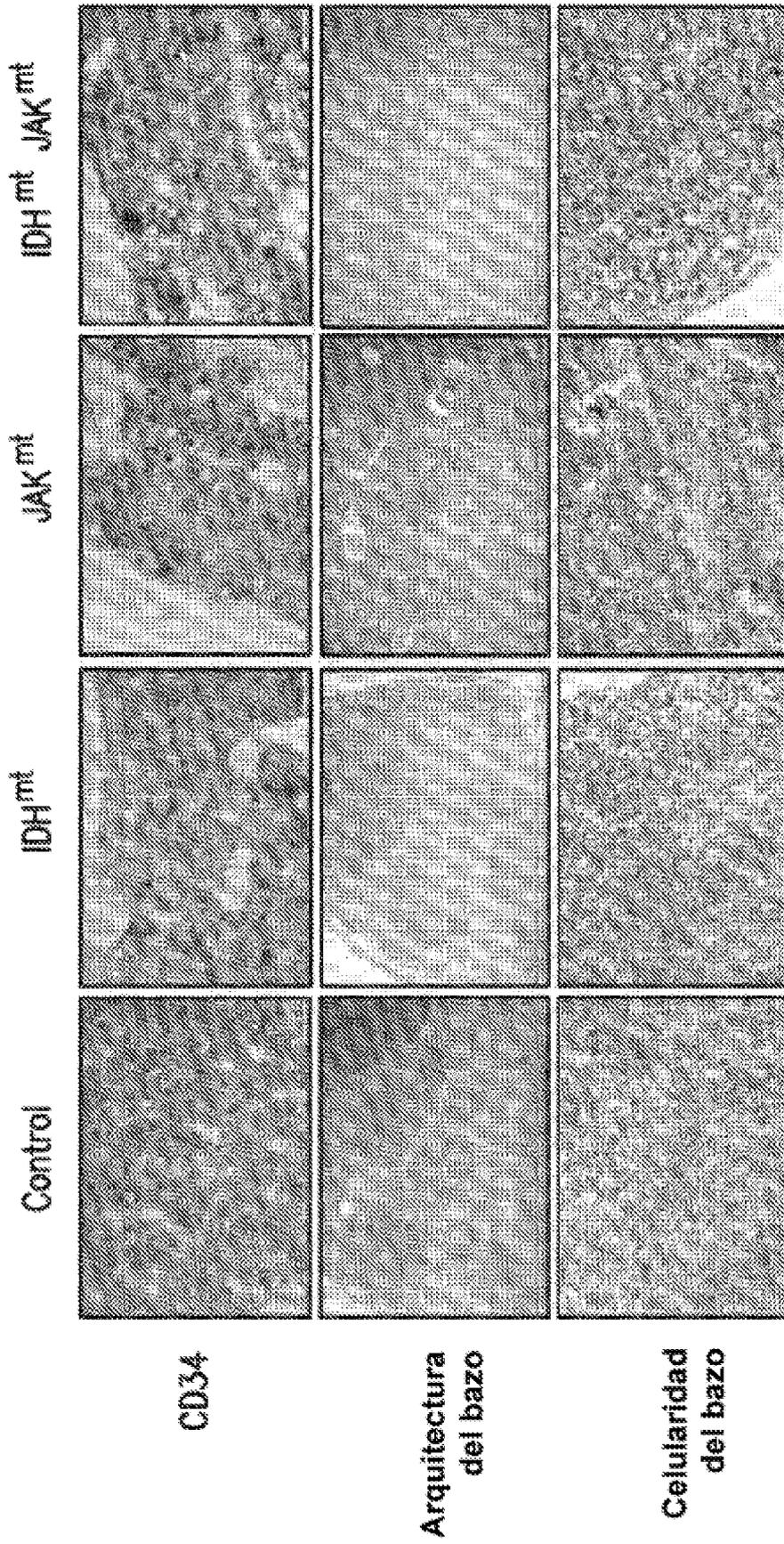


FIG. 1F

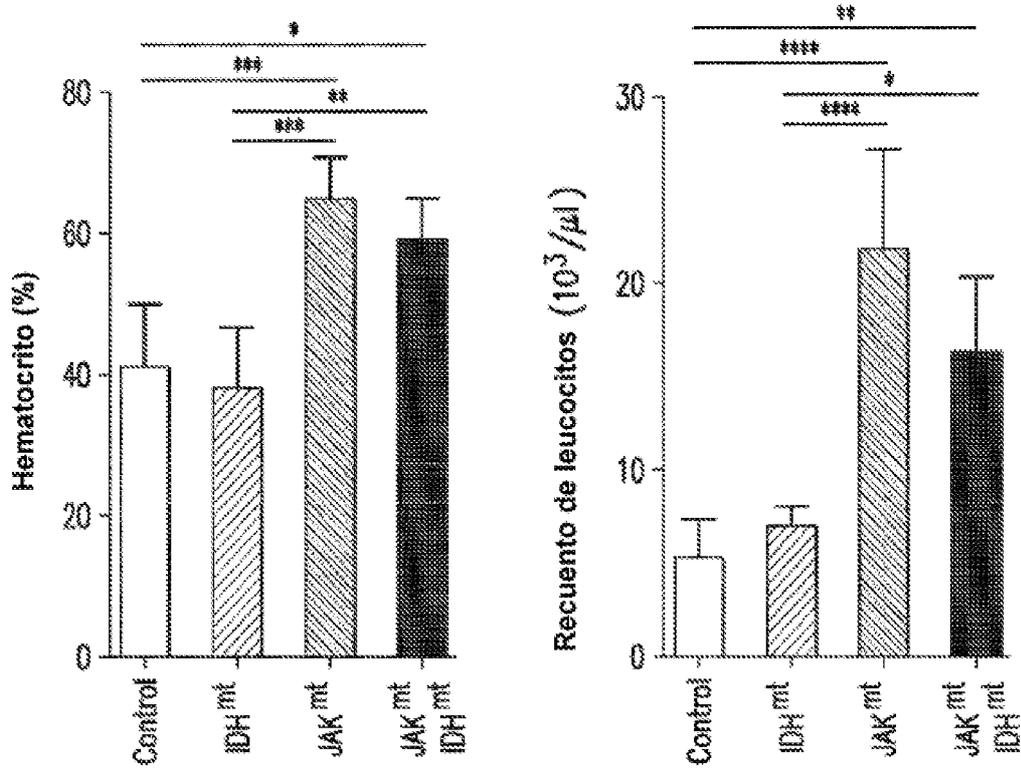


FIG. 1G

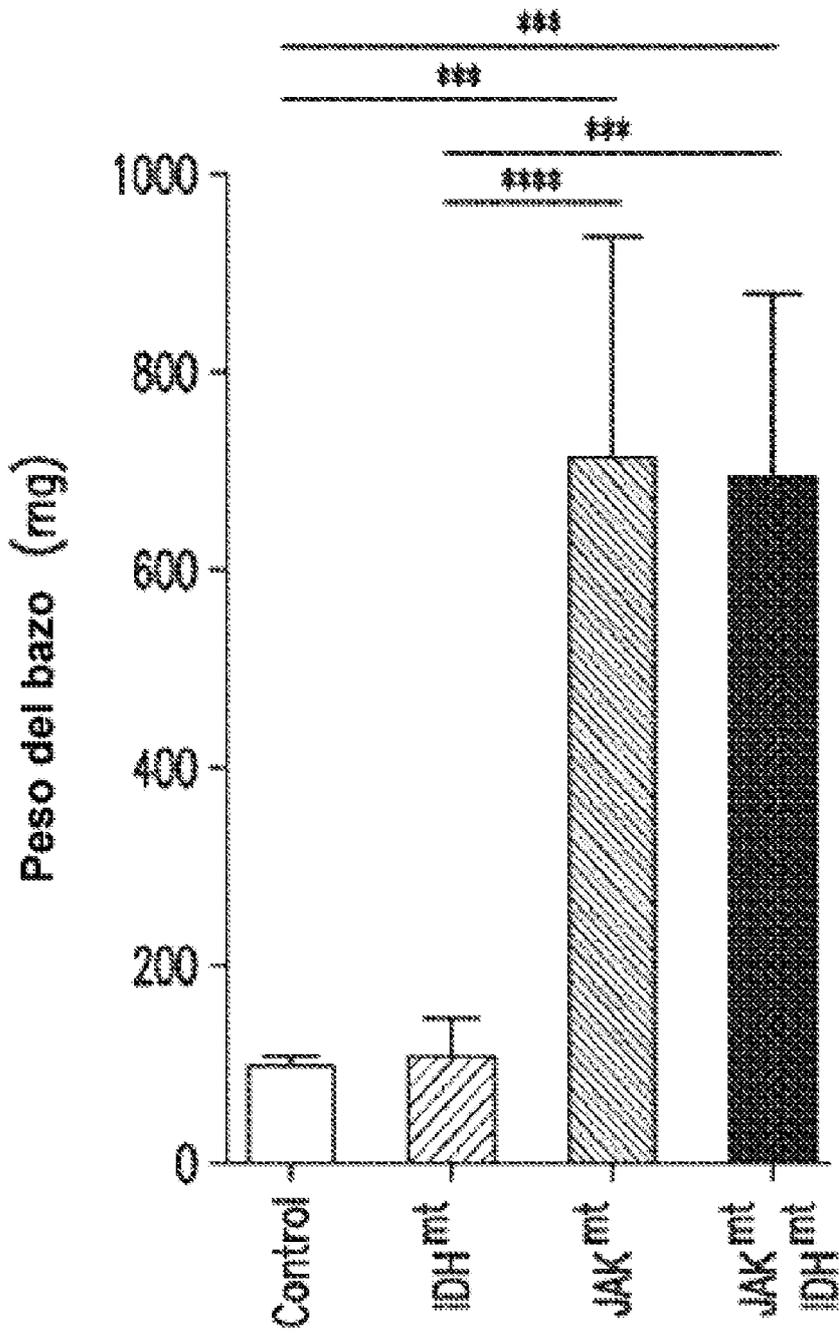


FIG. 1H

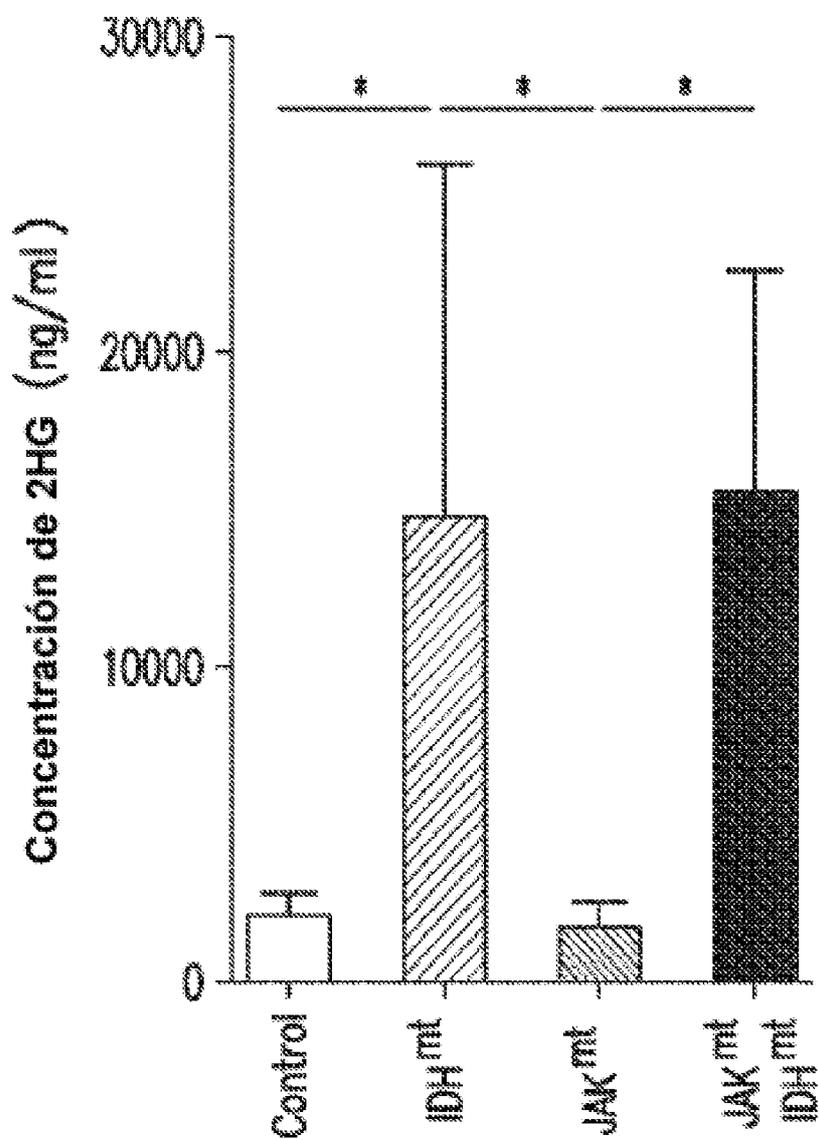


FIG. 11

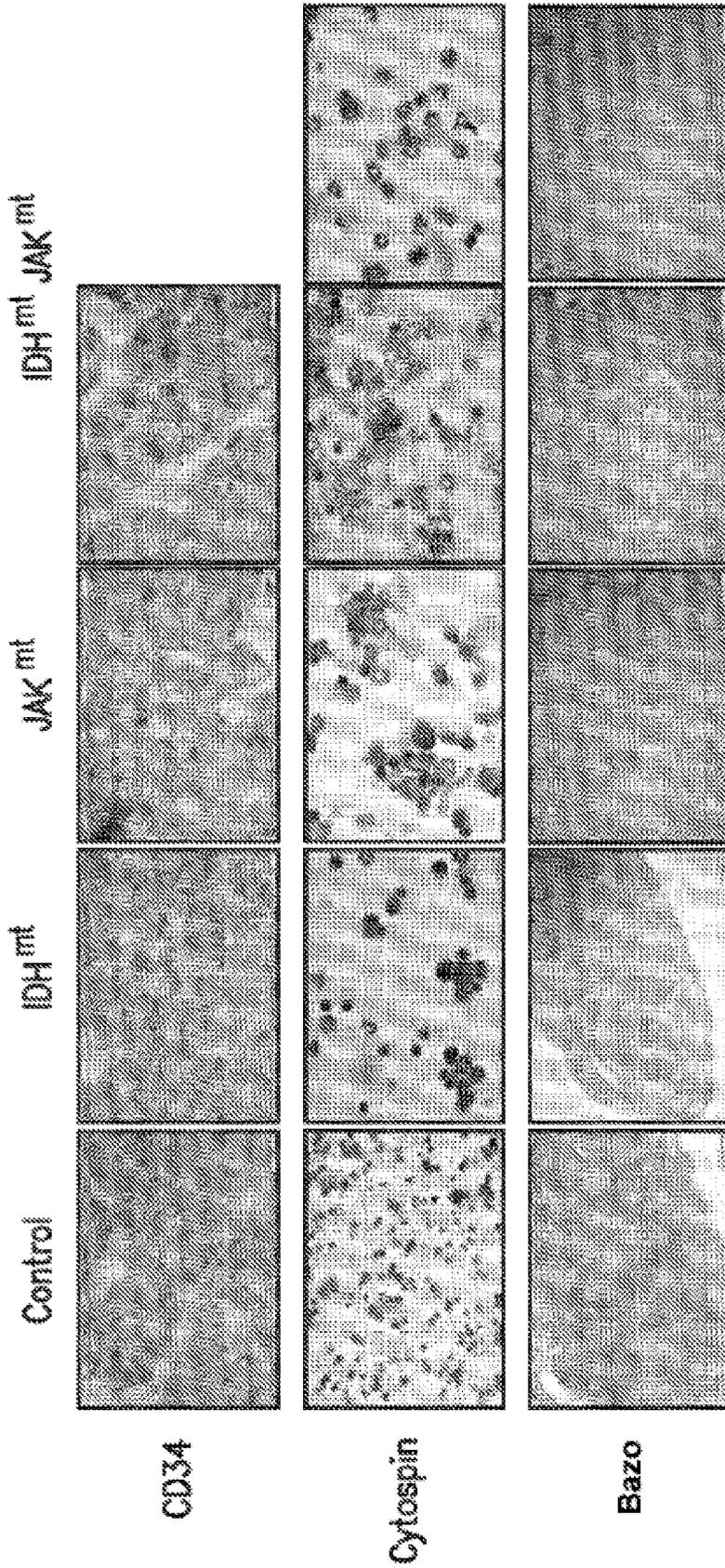


FIG. 1J

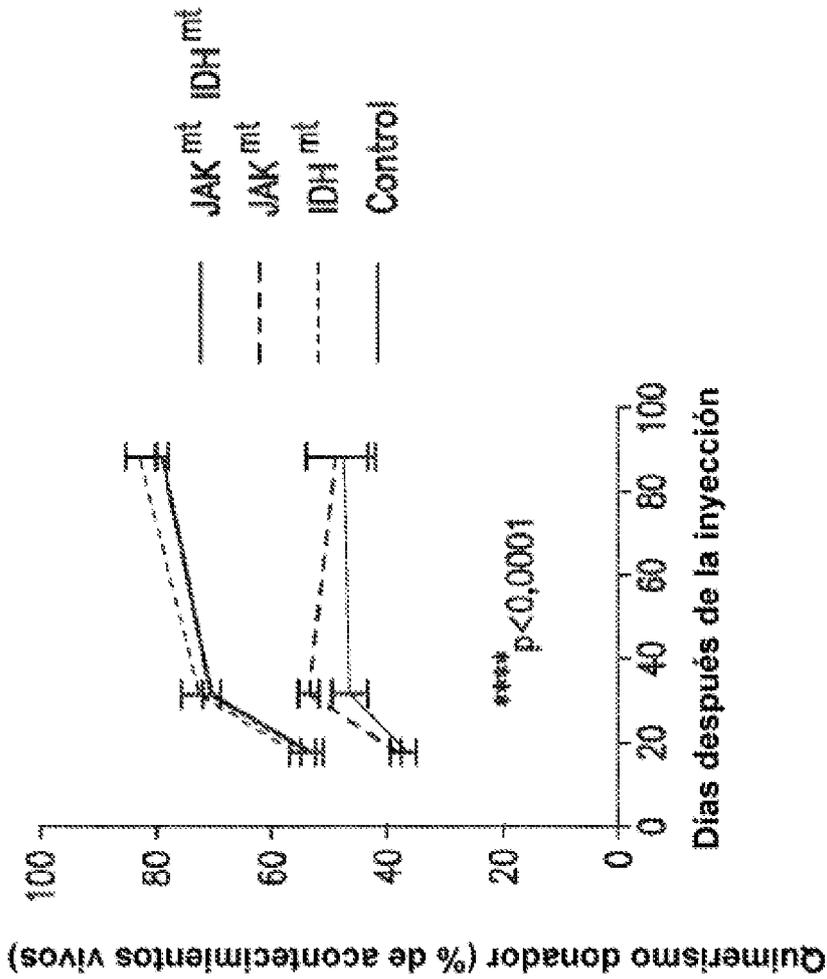
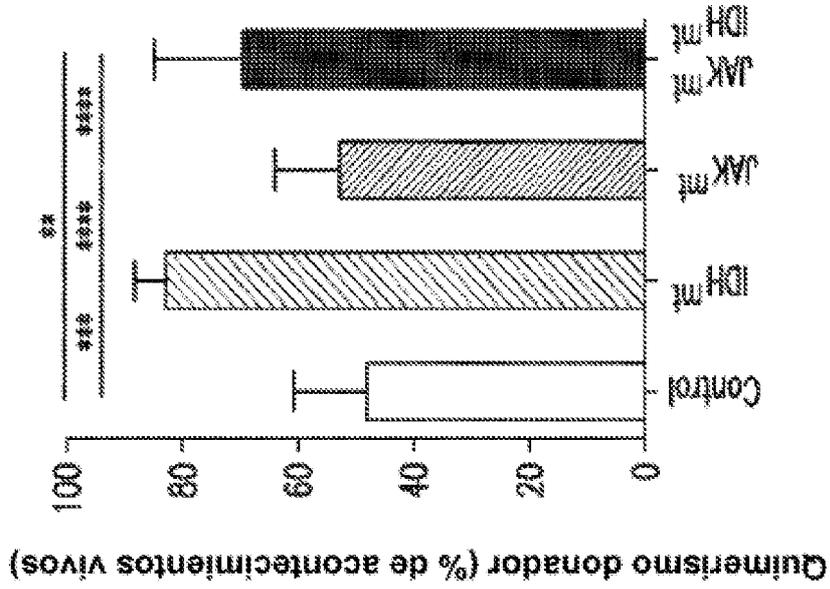


FIG. 2A

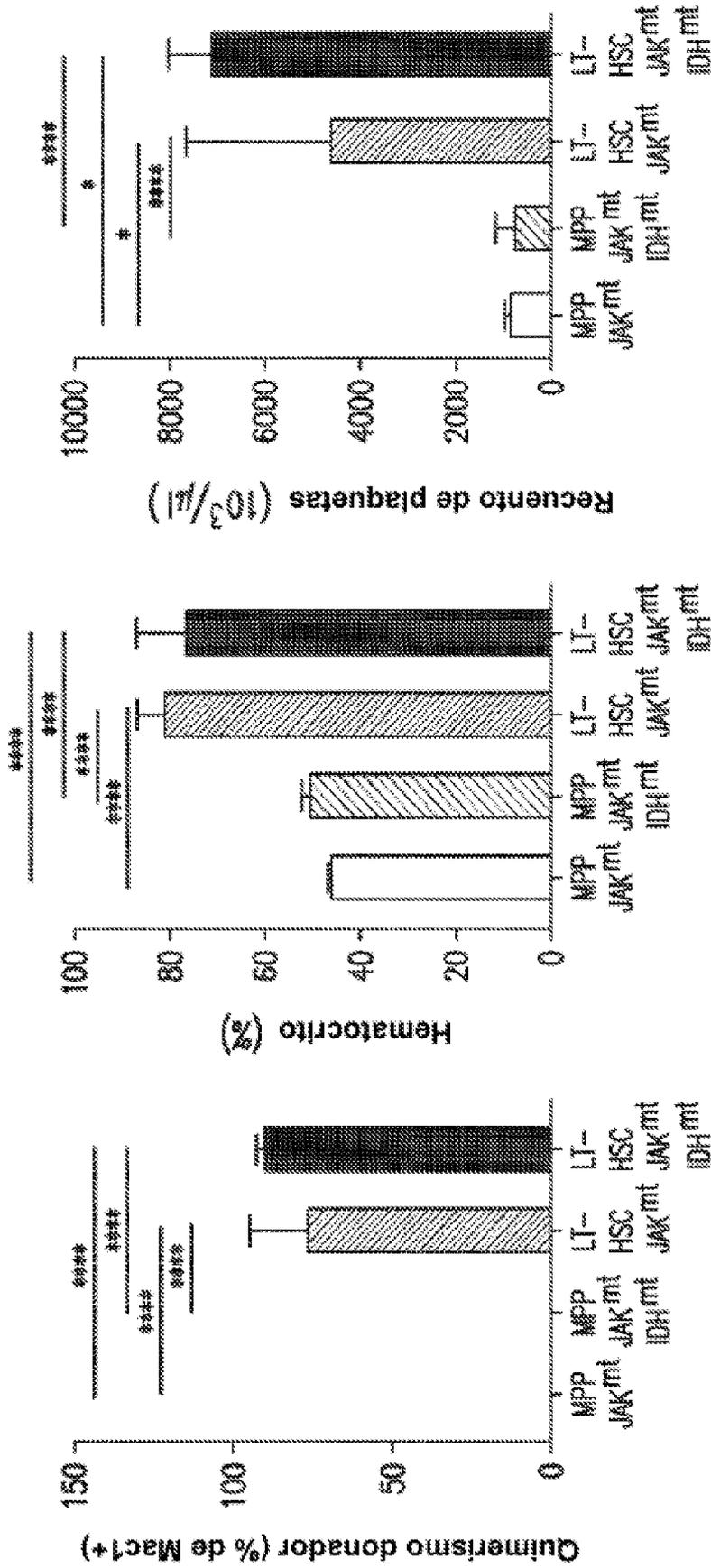


FIG. 2B

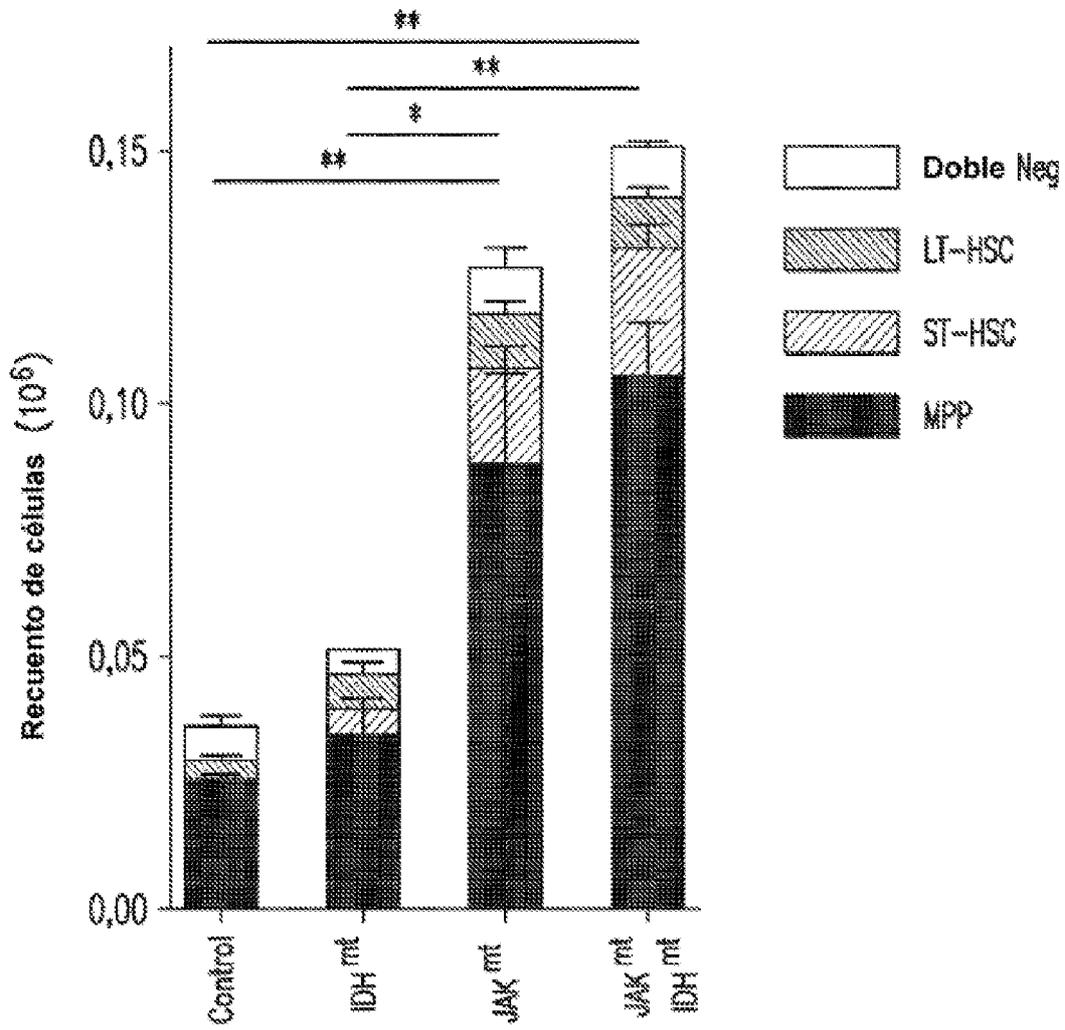


FIG. 2C

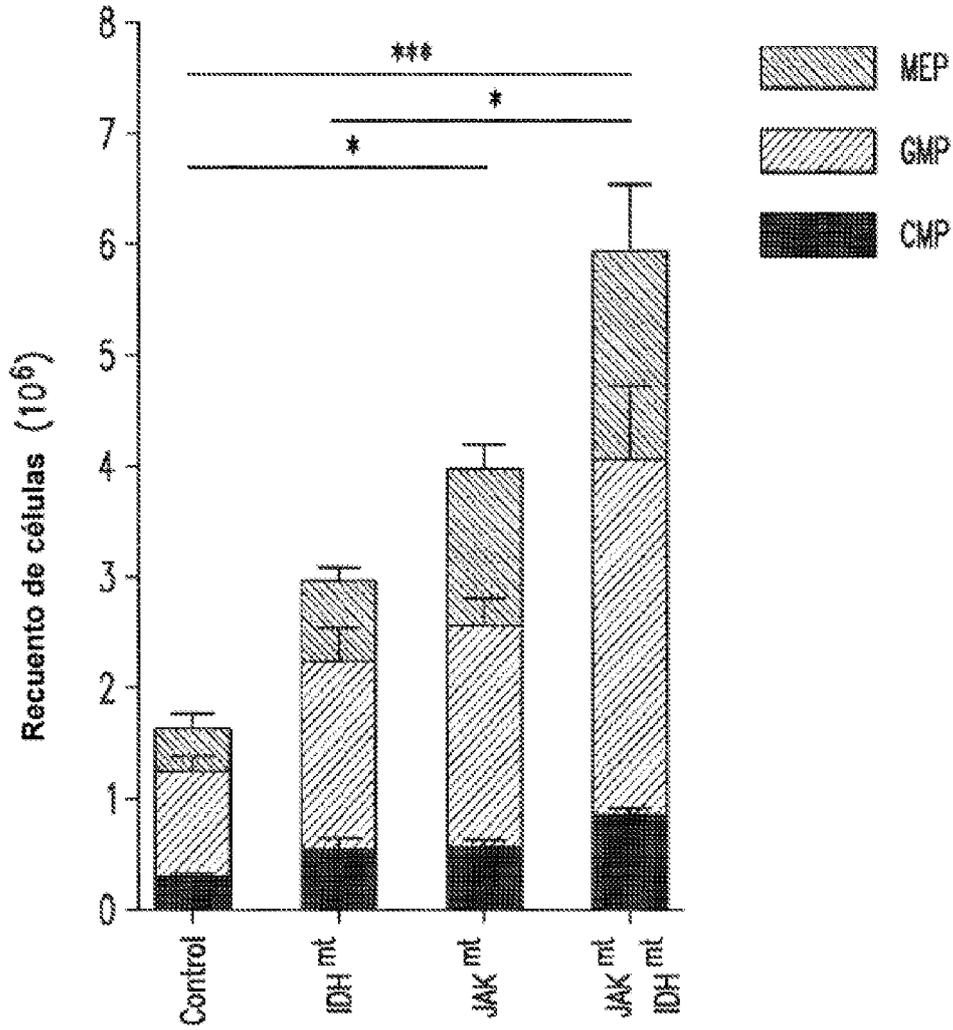


FIG. 2D

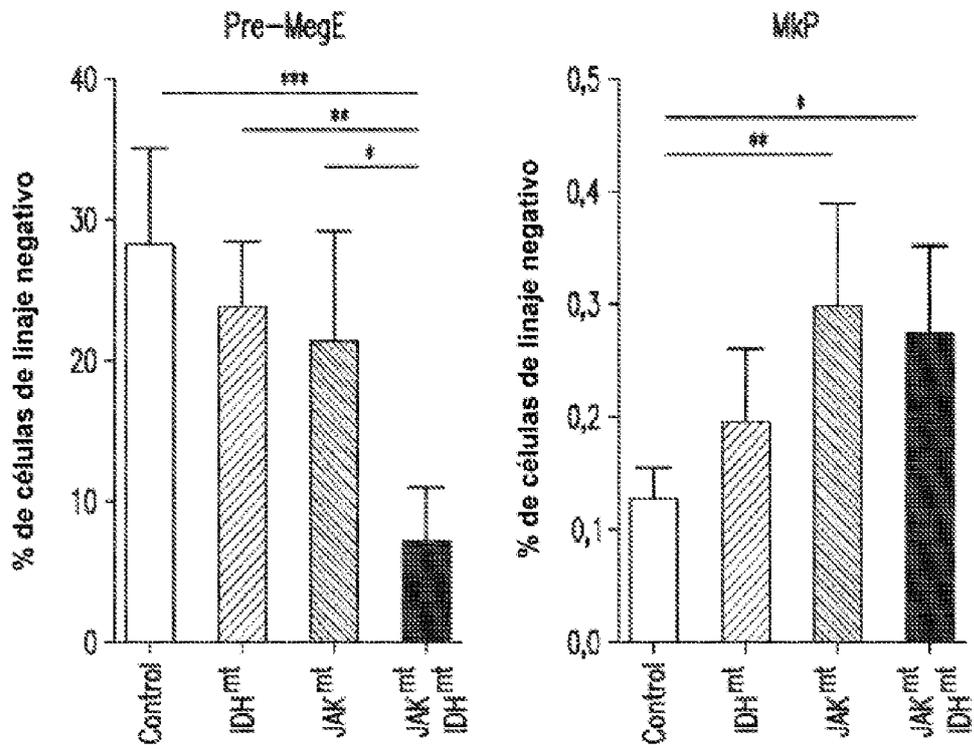


FIG. 2E

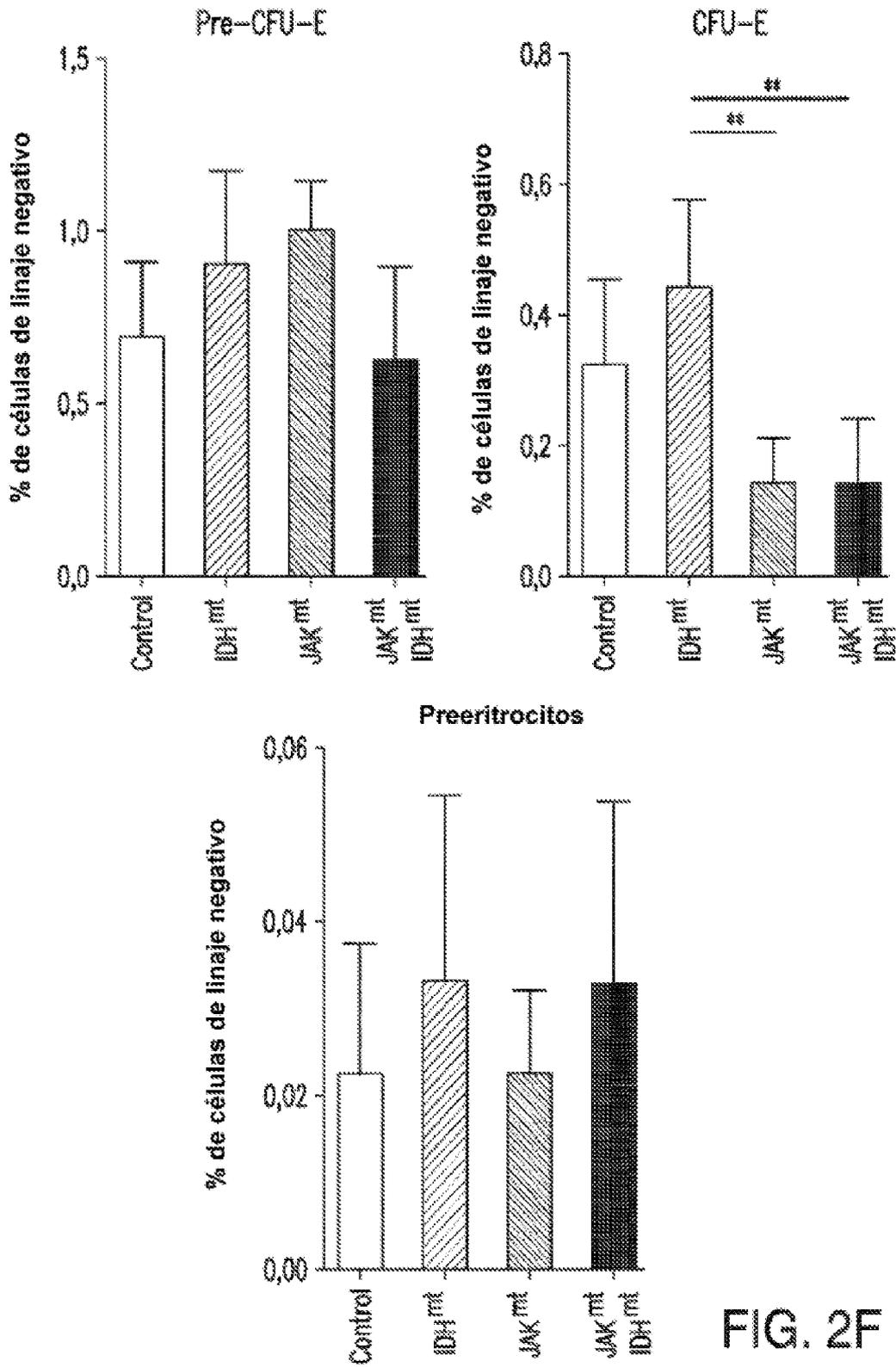


FIG. 2F

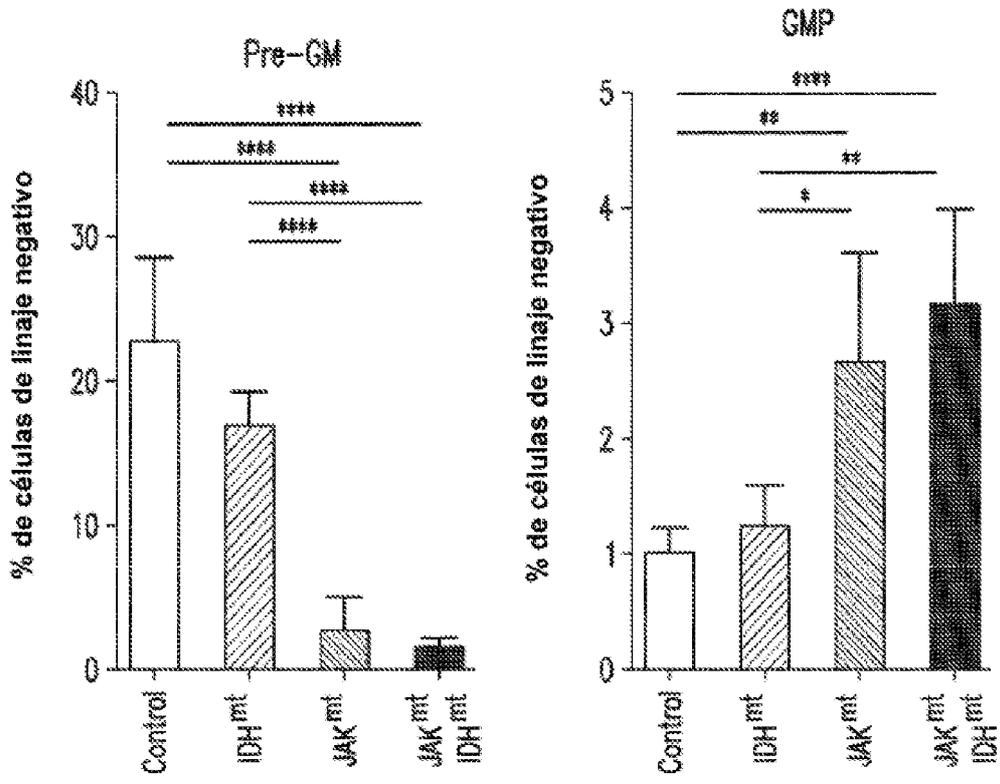


FIG. 2G

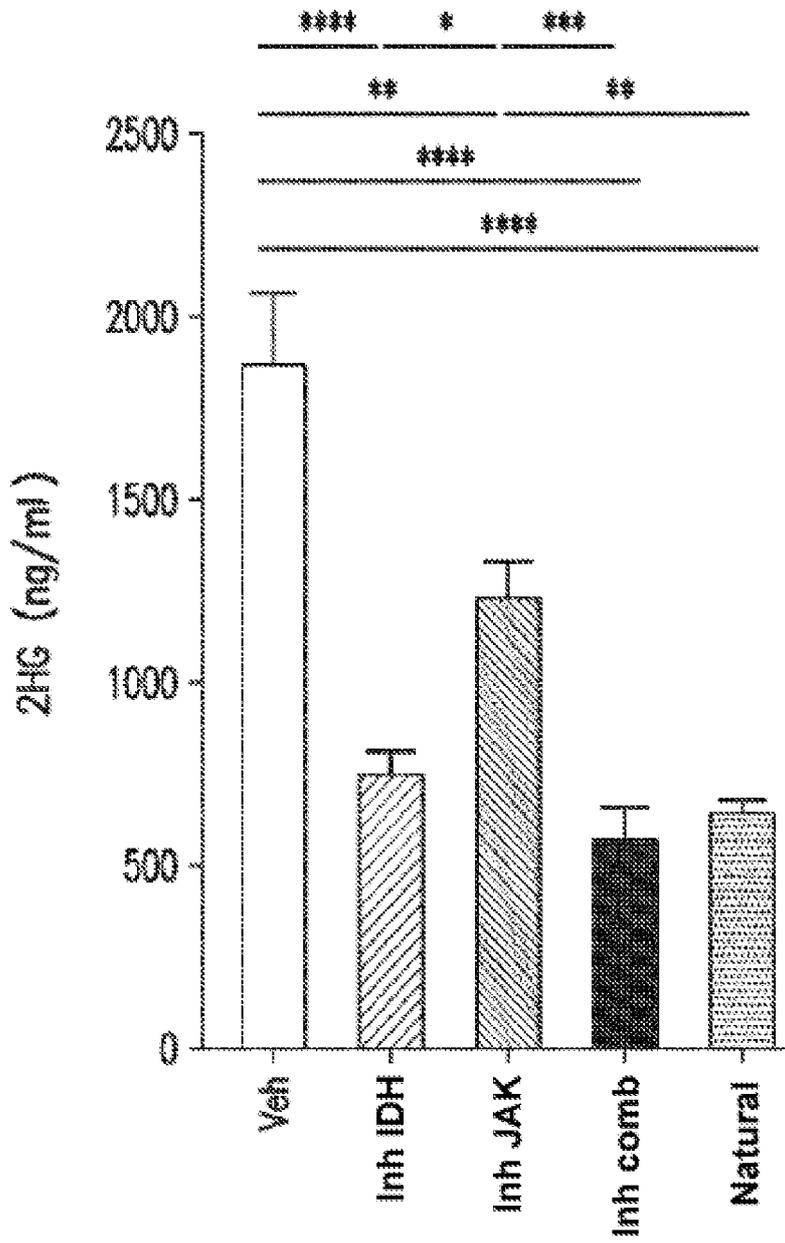


FIG. 3A

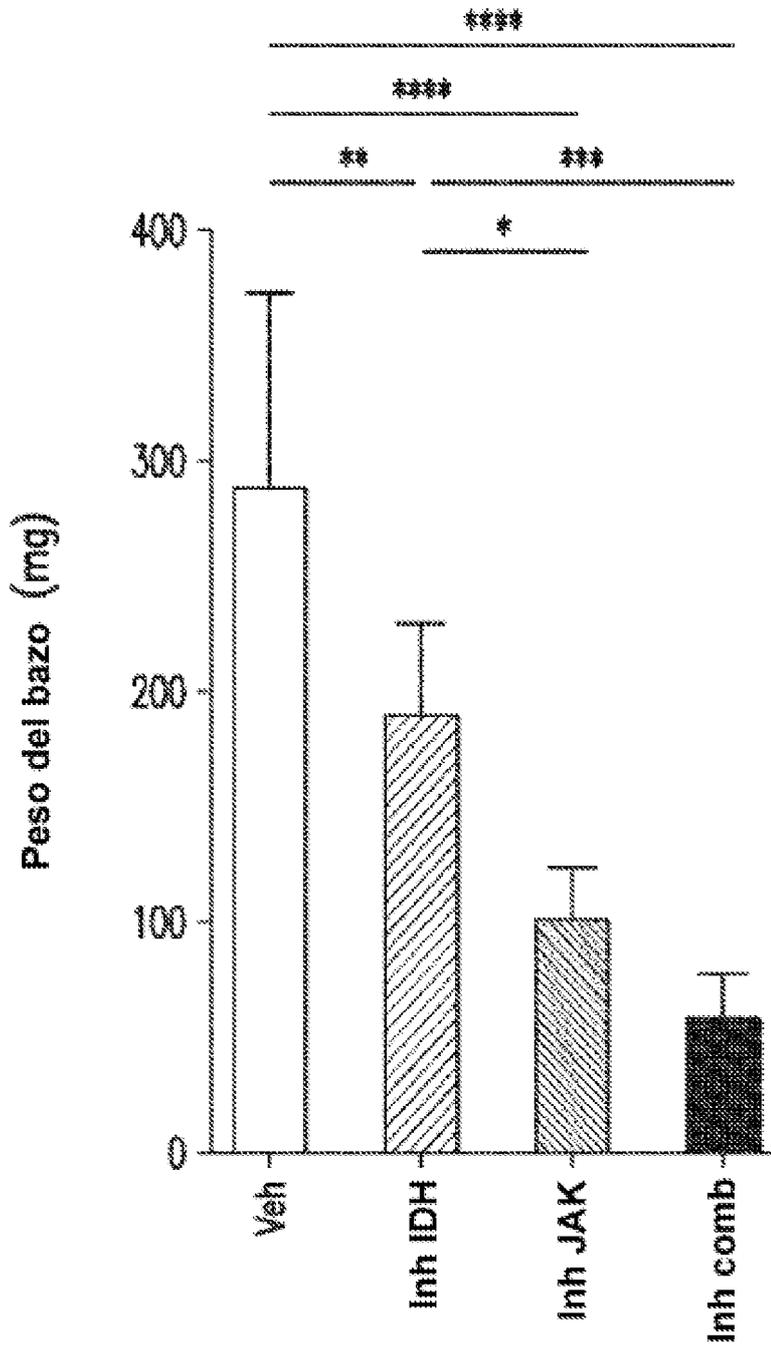


FIG. 3B

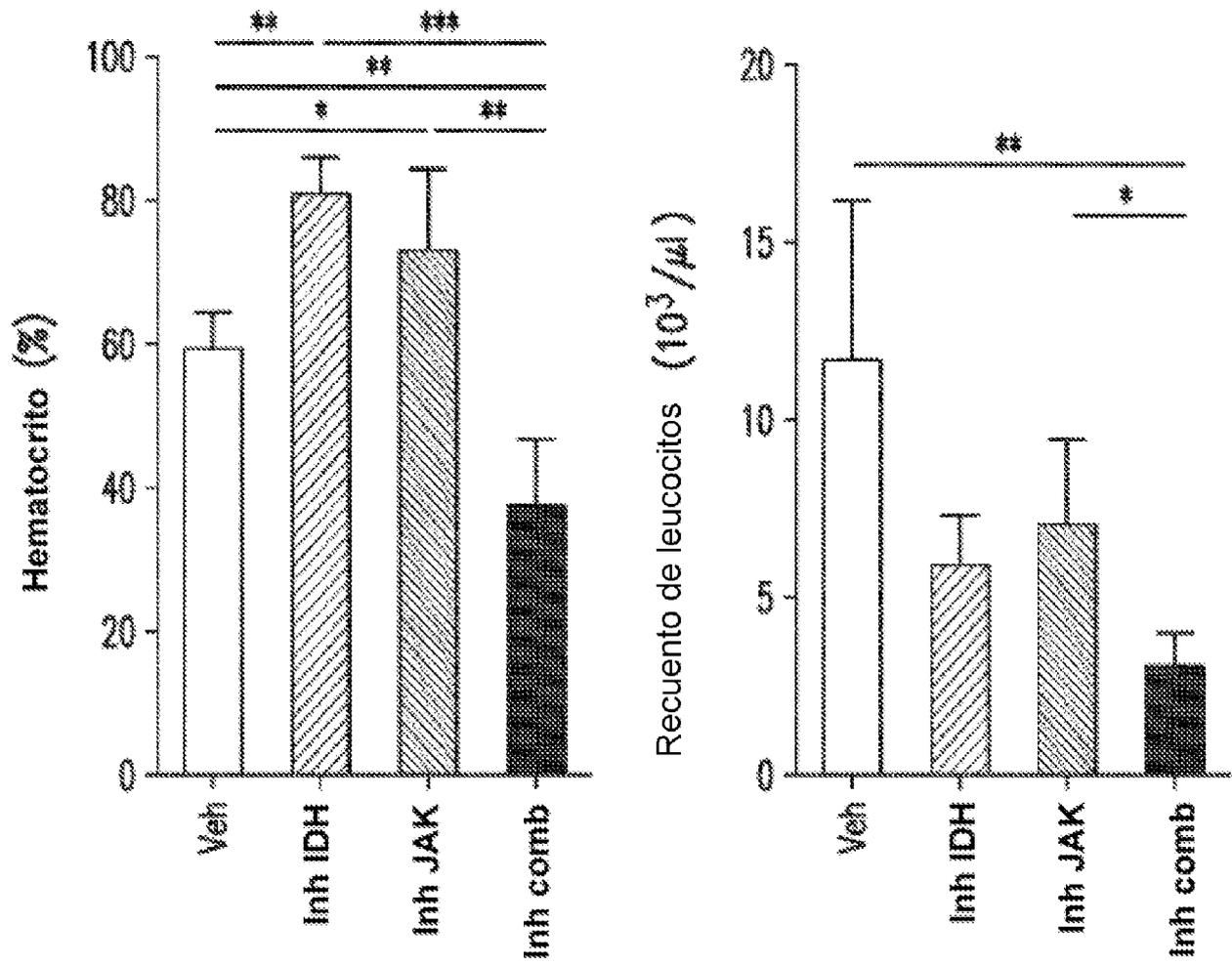


FIG. 3C

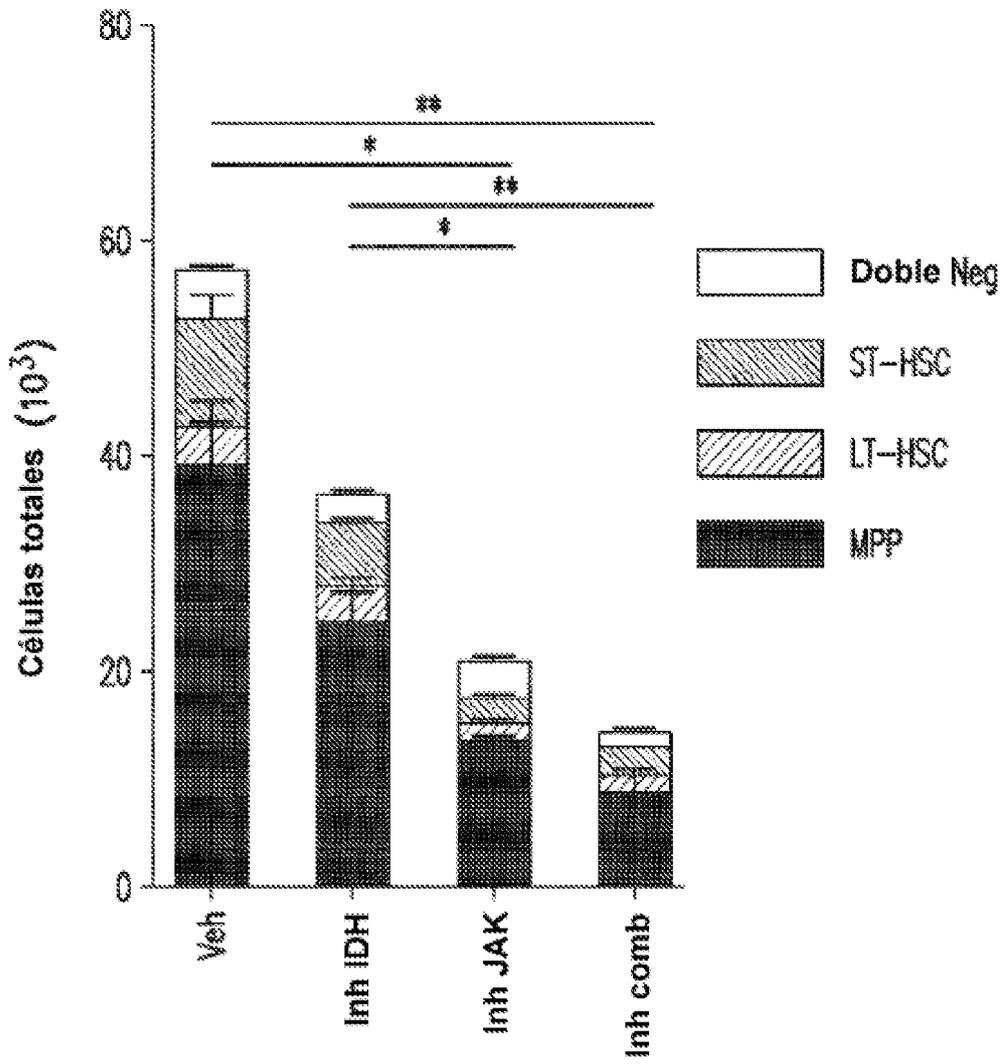


FIG. 3D

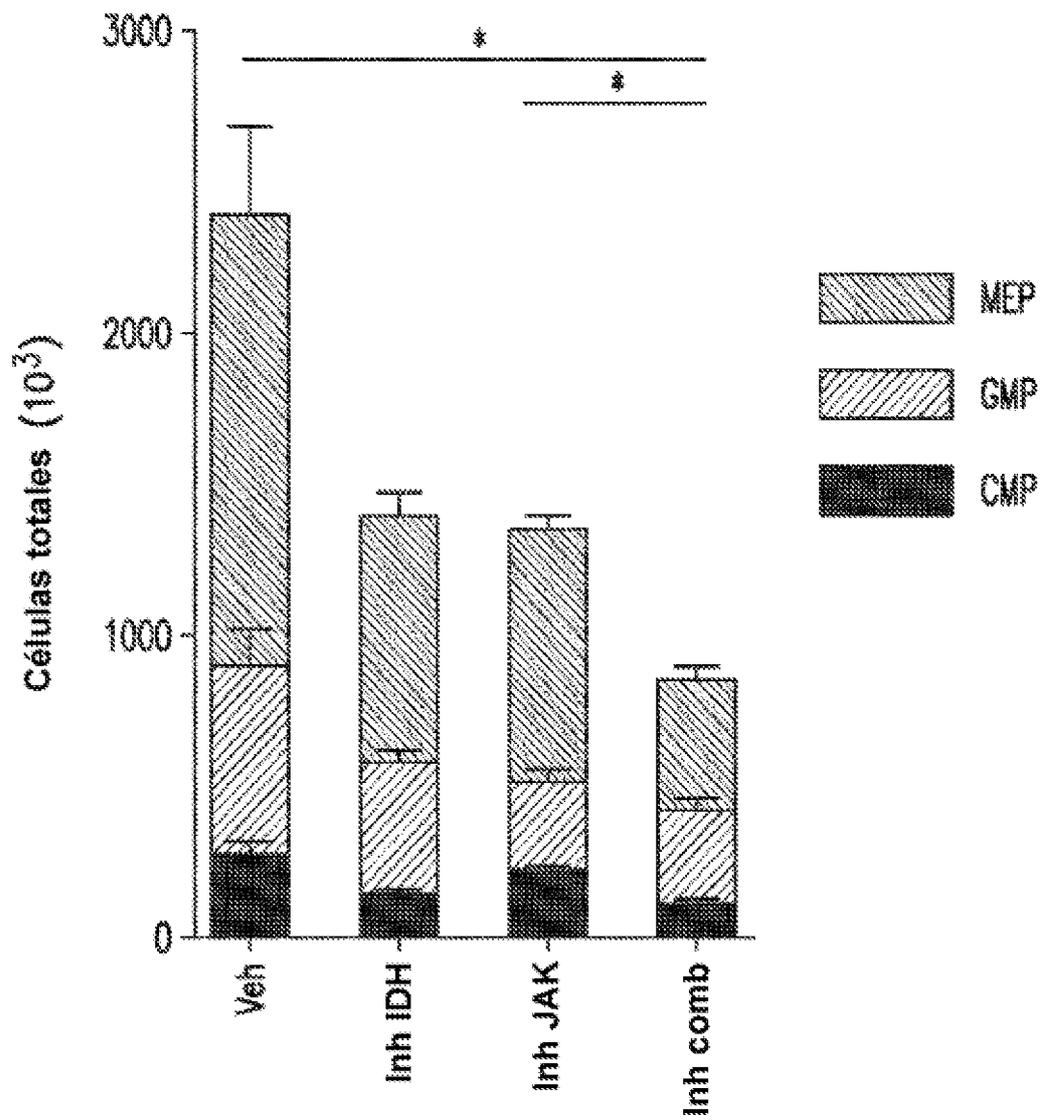


FIG. 3E

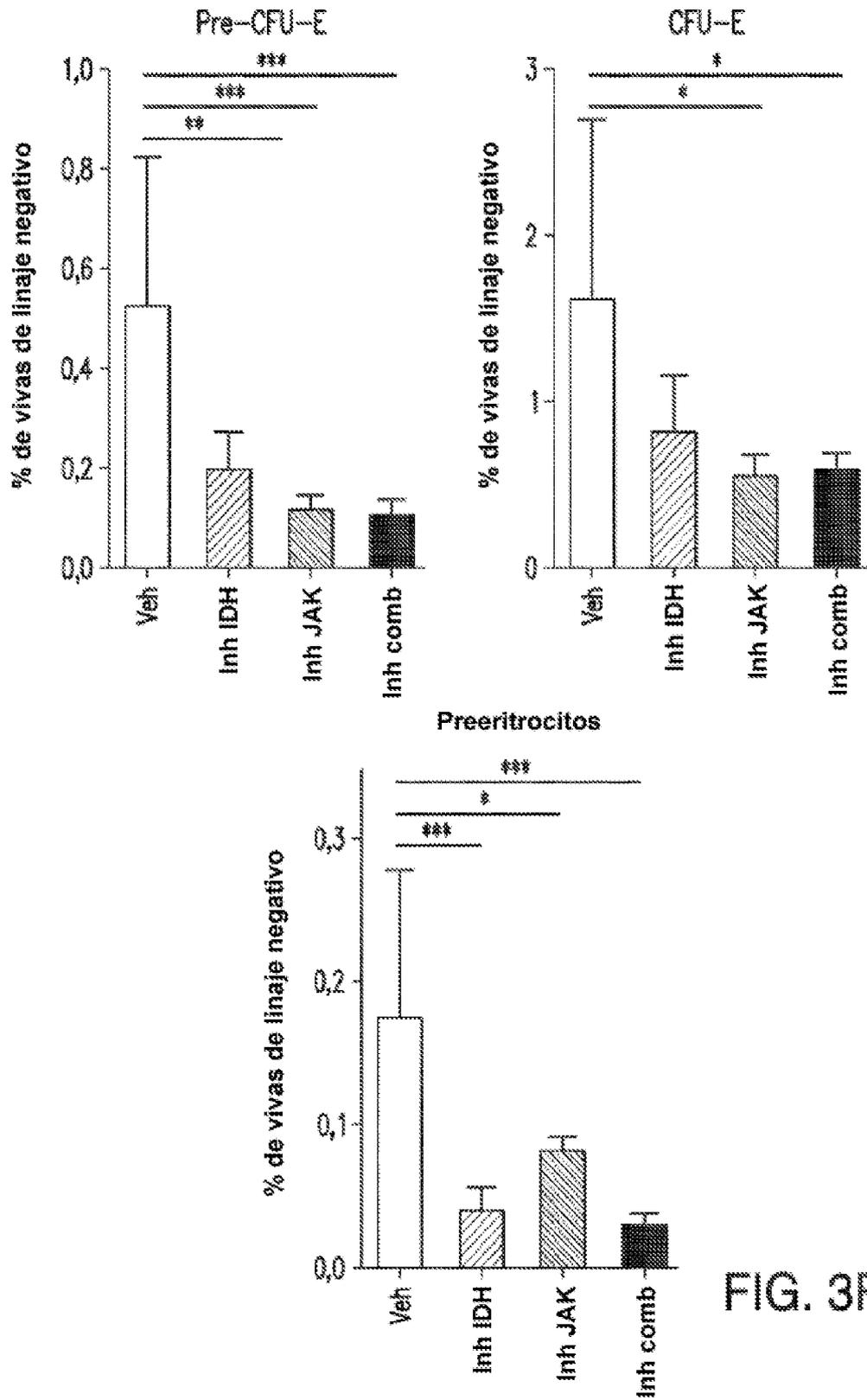


FIG. 3F

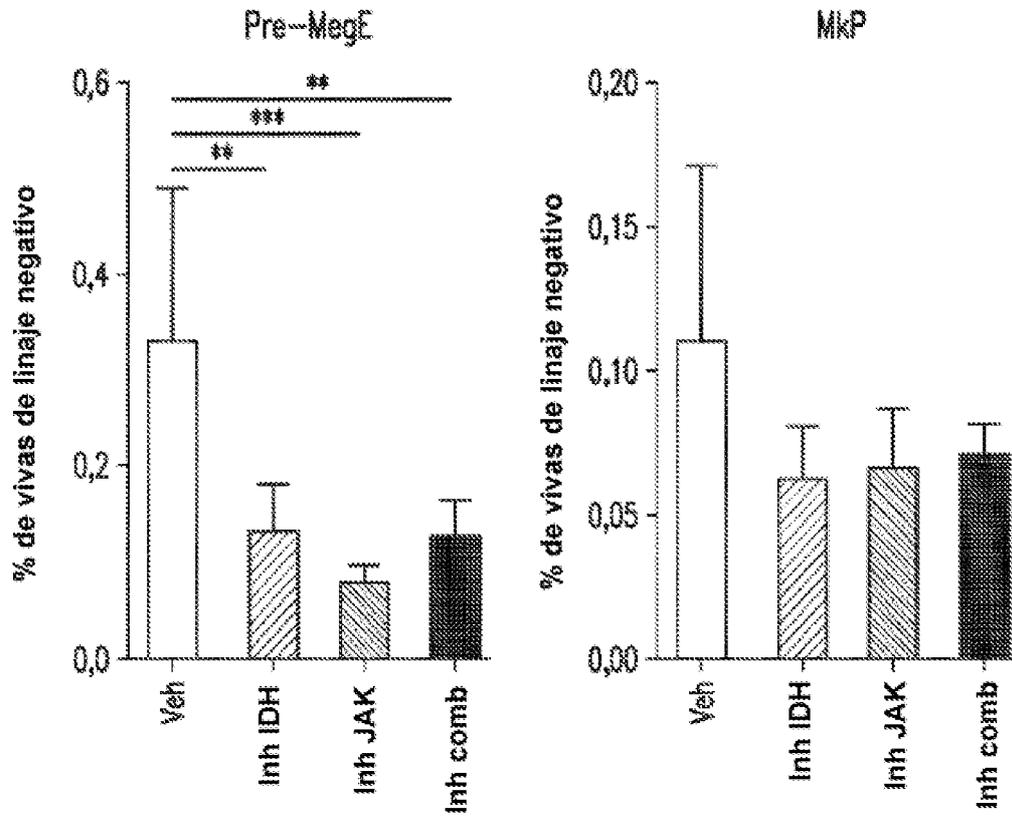


FIG. 3G

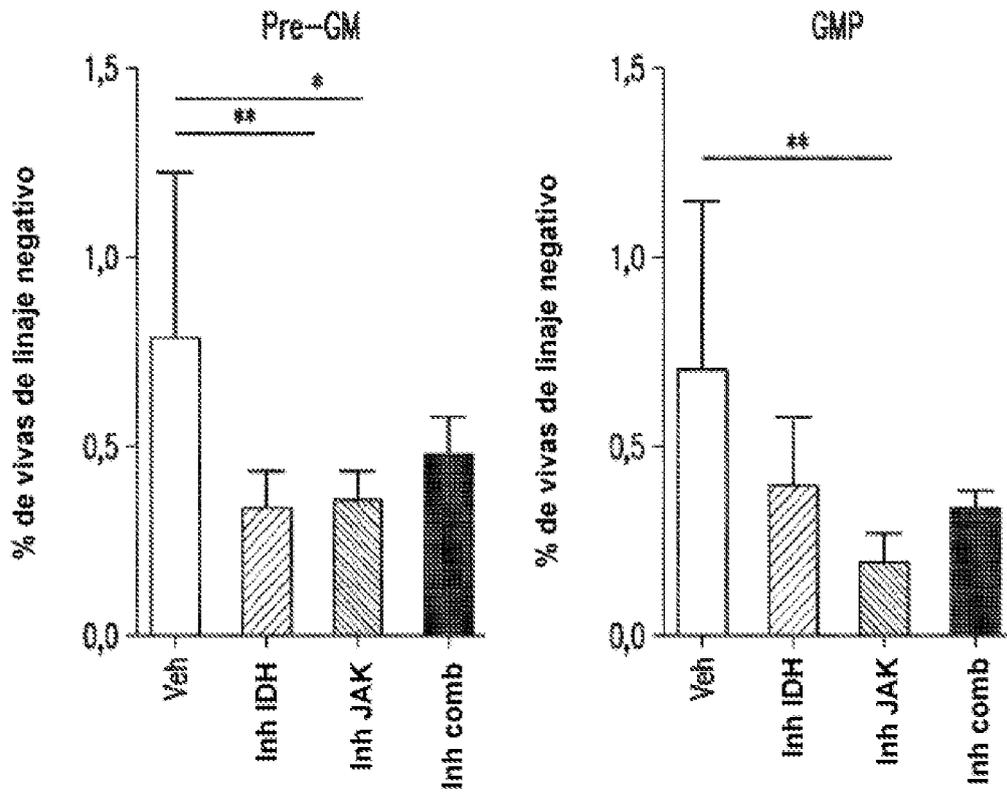


FIG. 3H

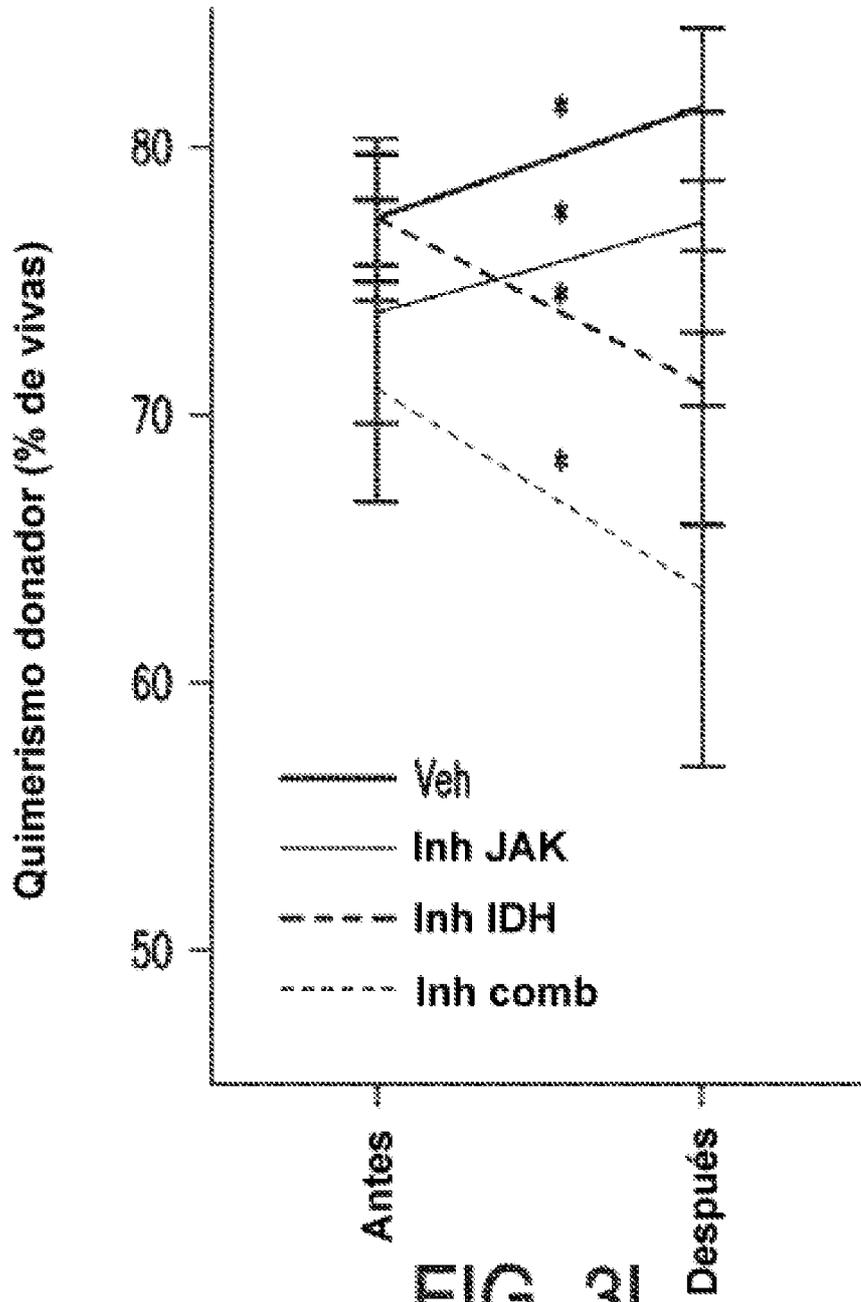


FIG. 3I

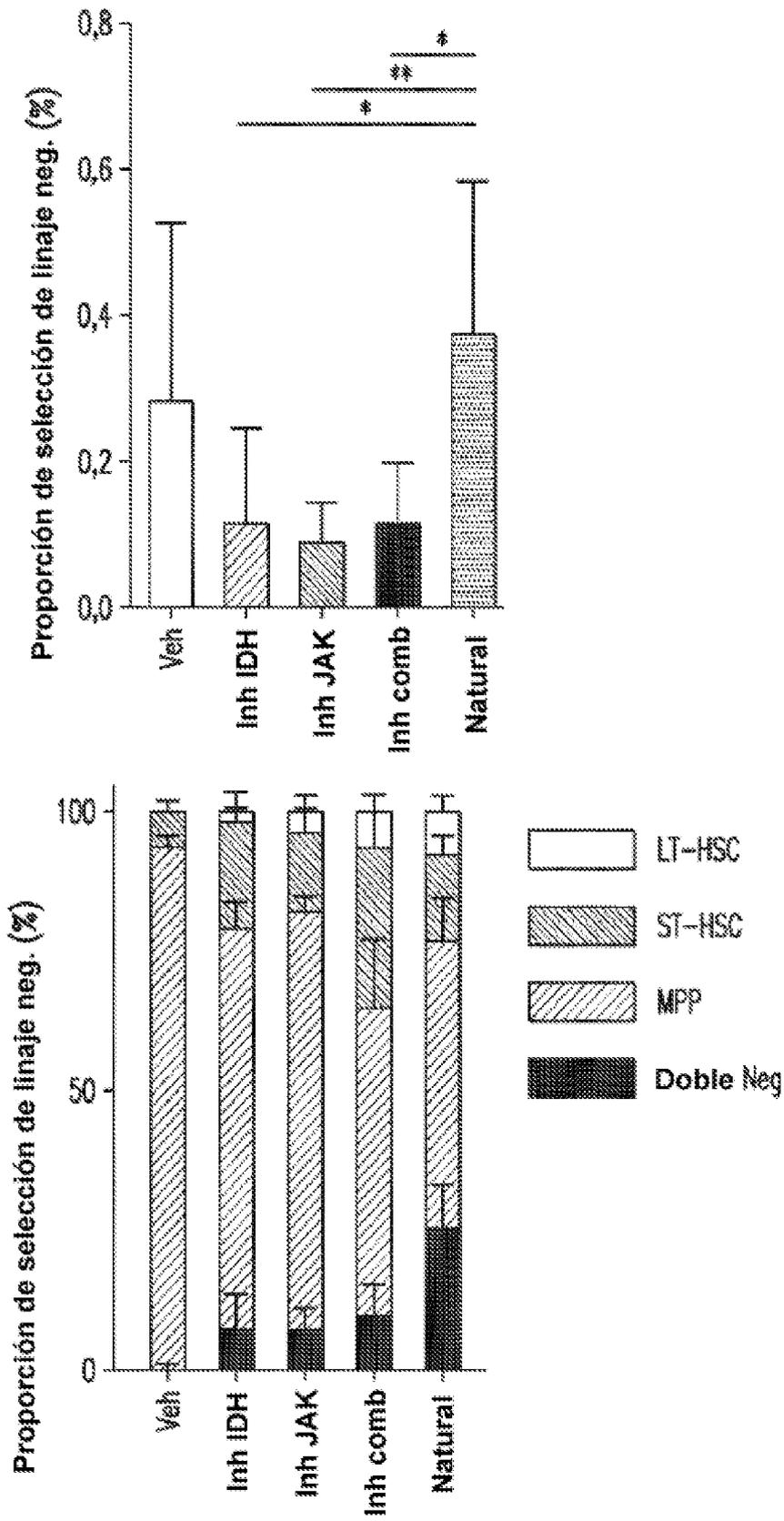


FIG. 3J

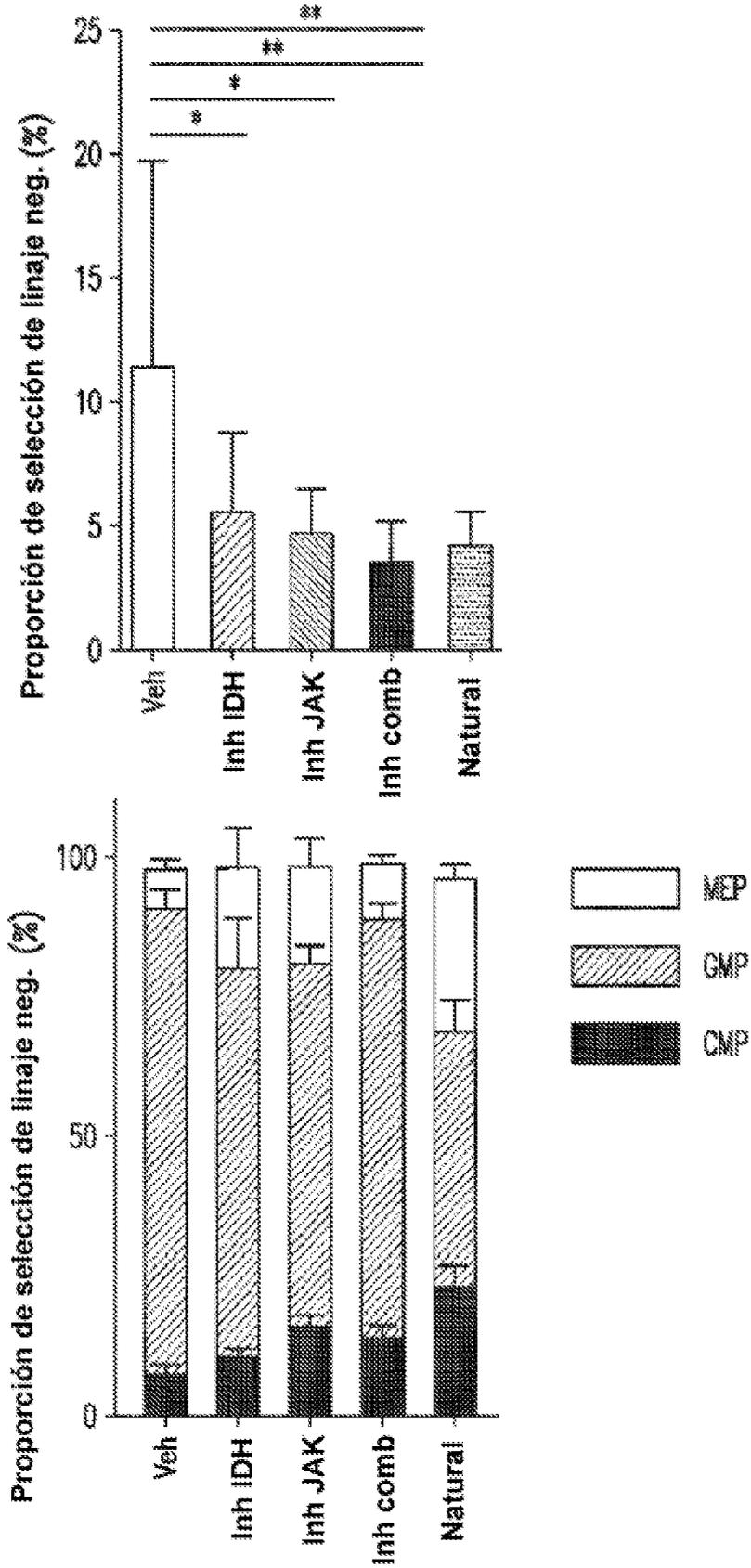


FIG. 3K

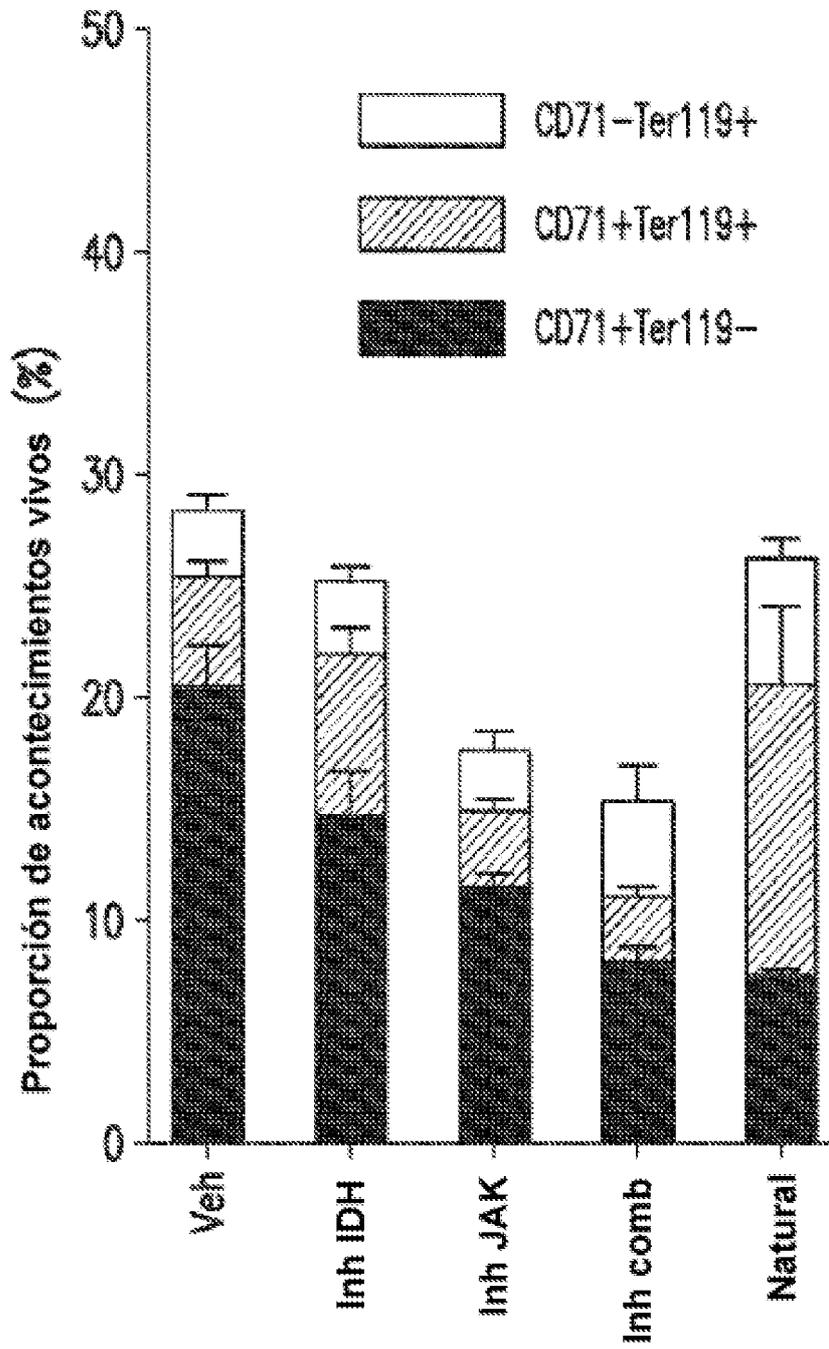


FIG. 3L

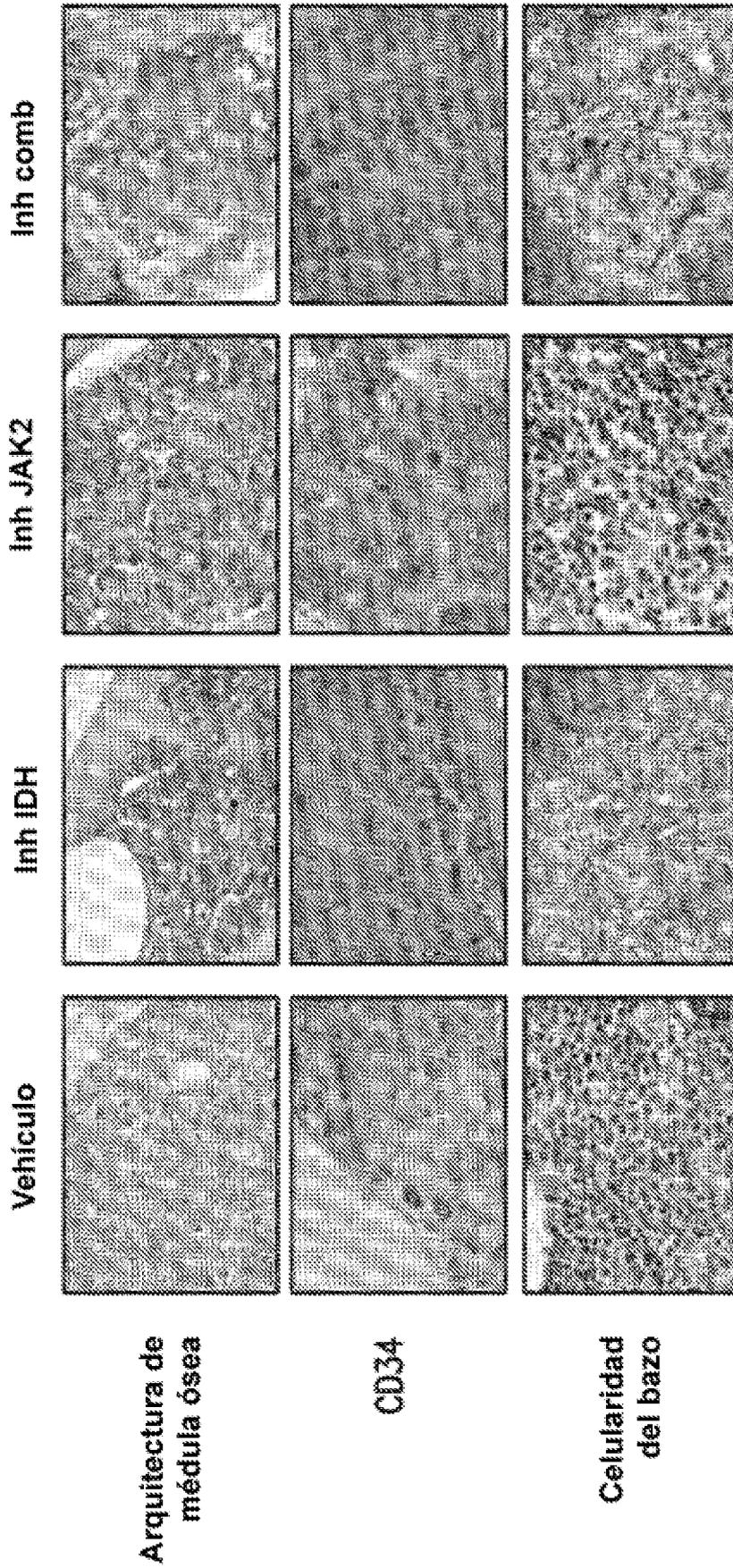


FIG. 3M

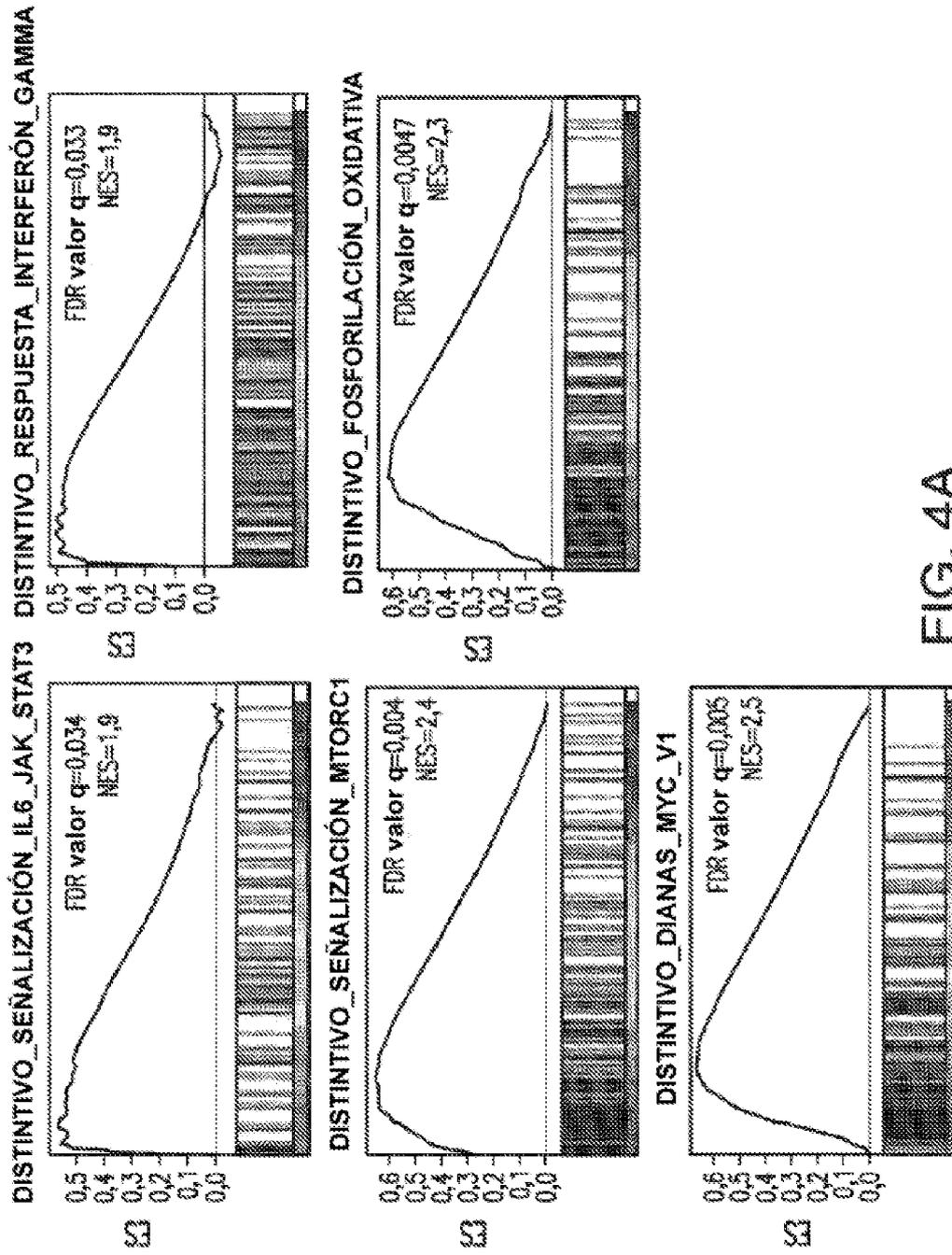


FIG. 4A

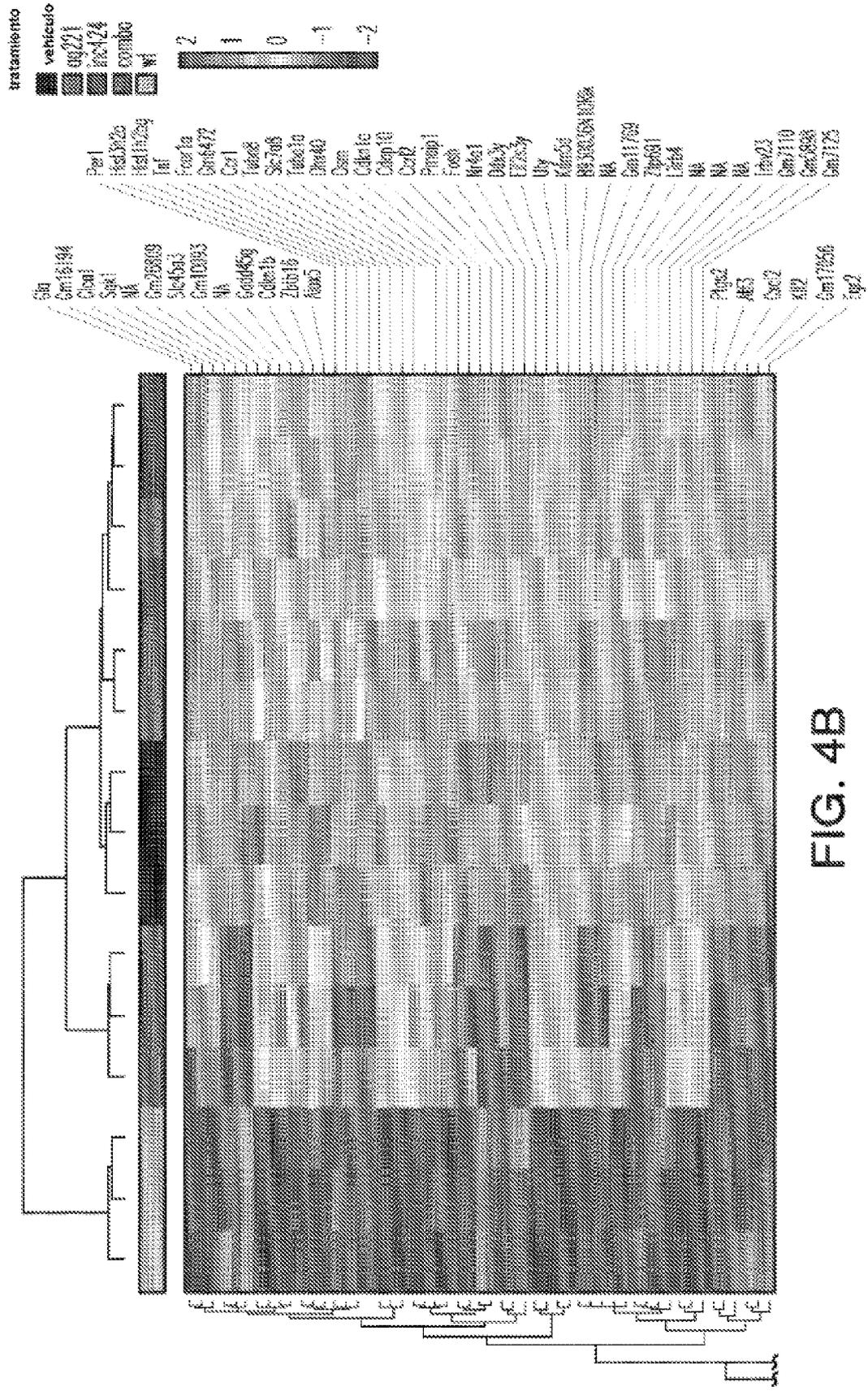


FIG. 4B

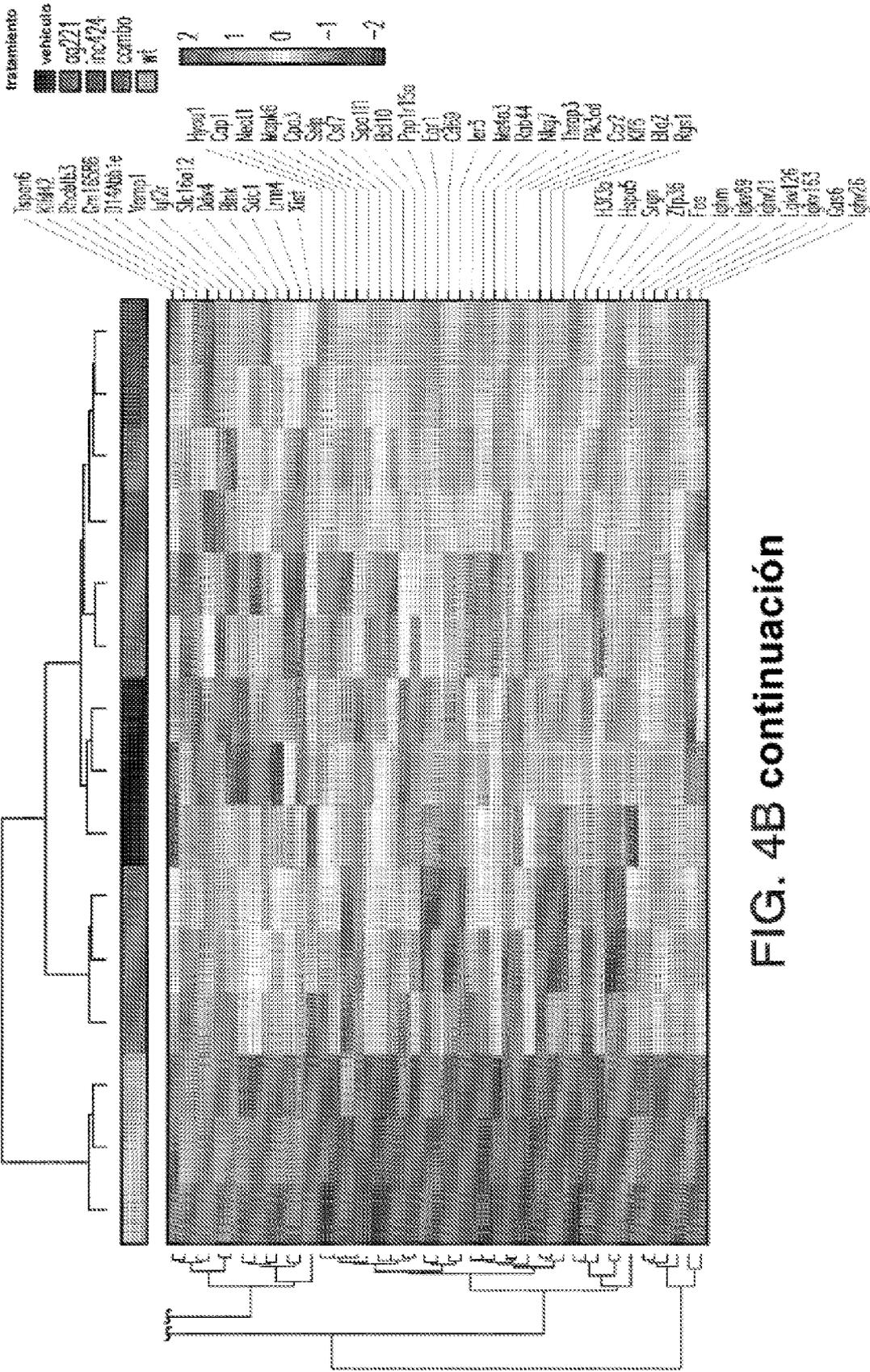
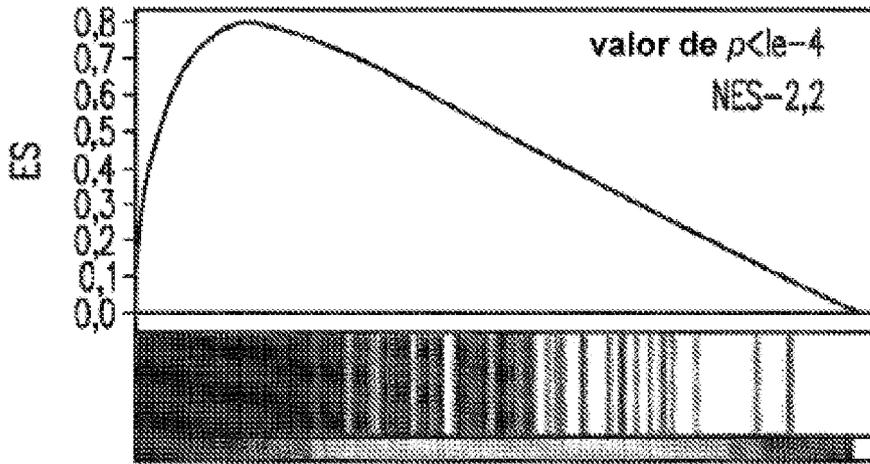


FIG. 4B continuación

CARACT. DIST. DE ENFERMEDAD COMBINADA REG. DISM.



CARACT. DIST. DE ENFERMEDAD COMBINADA REG. AUM.

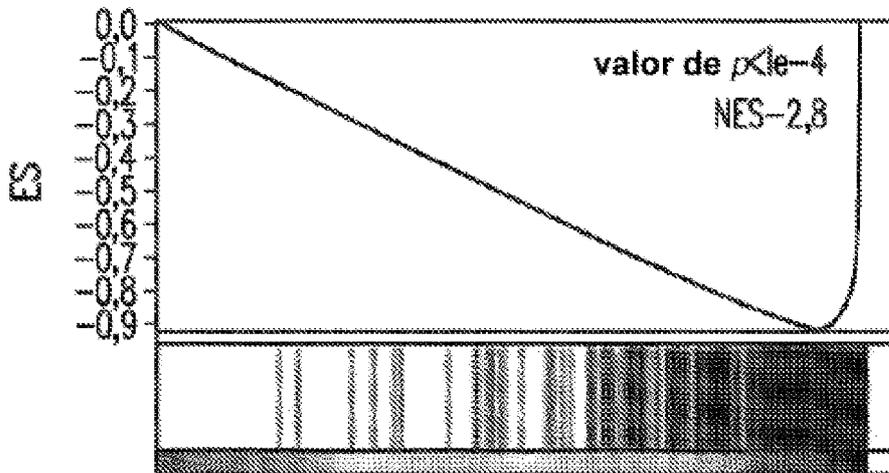


FIG. 4C

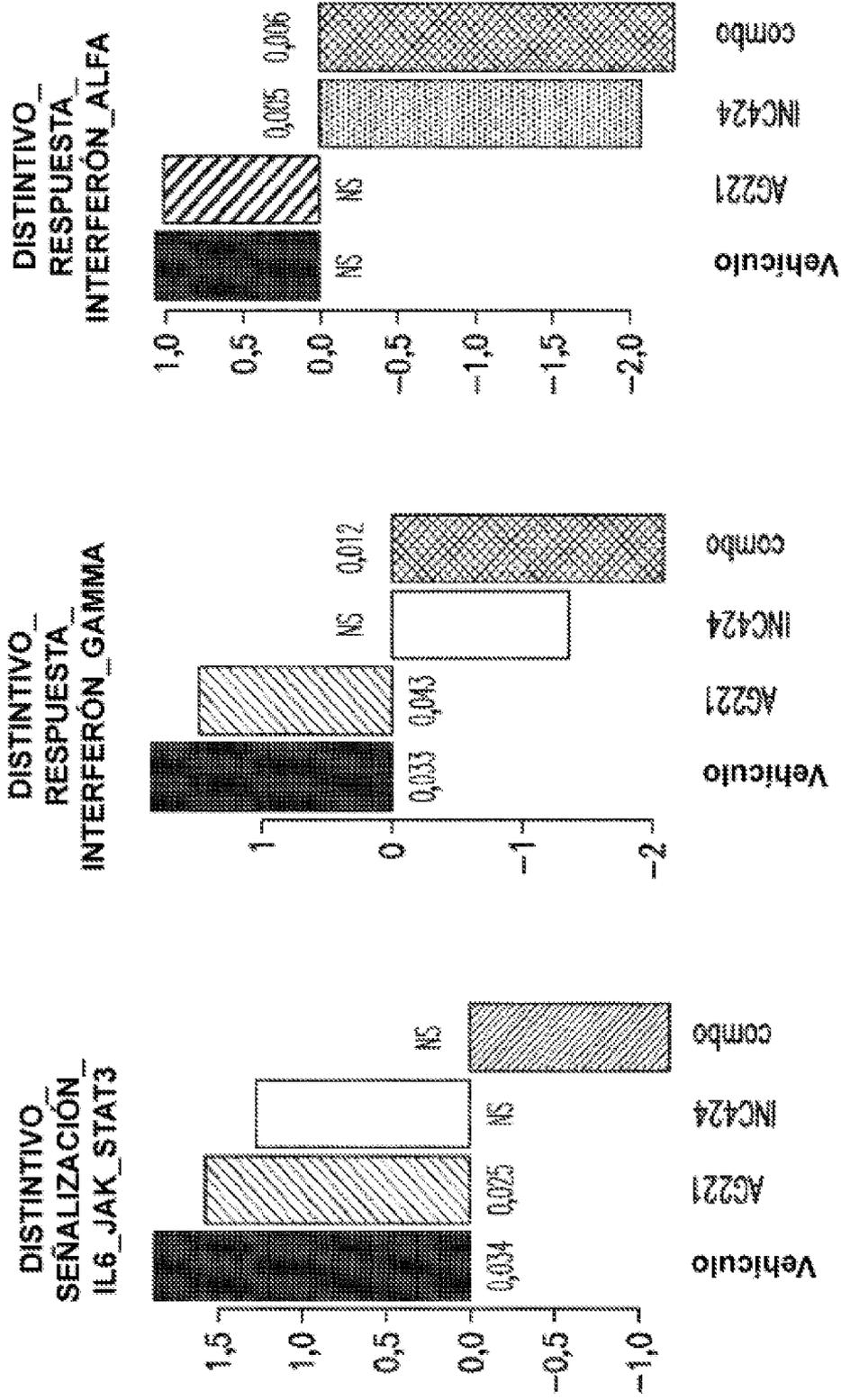


FIG. 4D

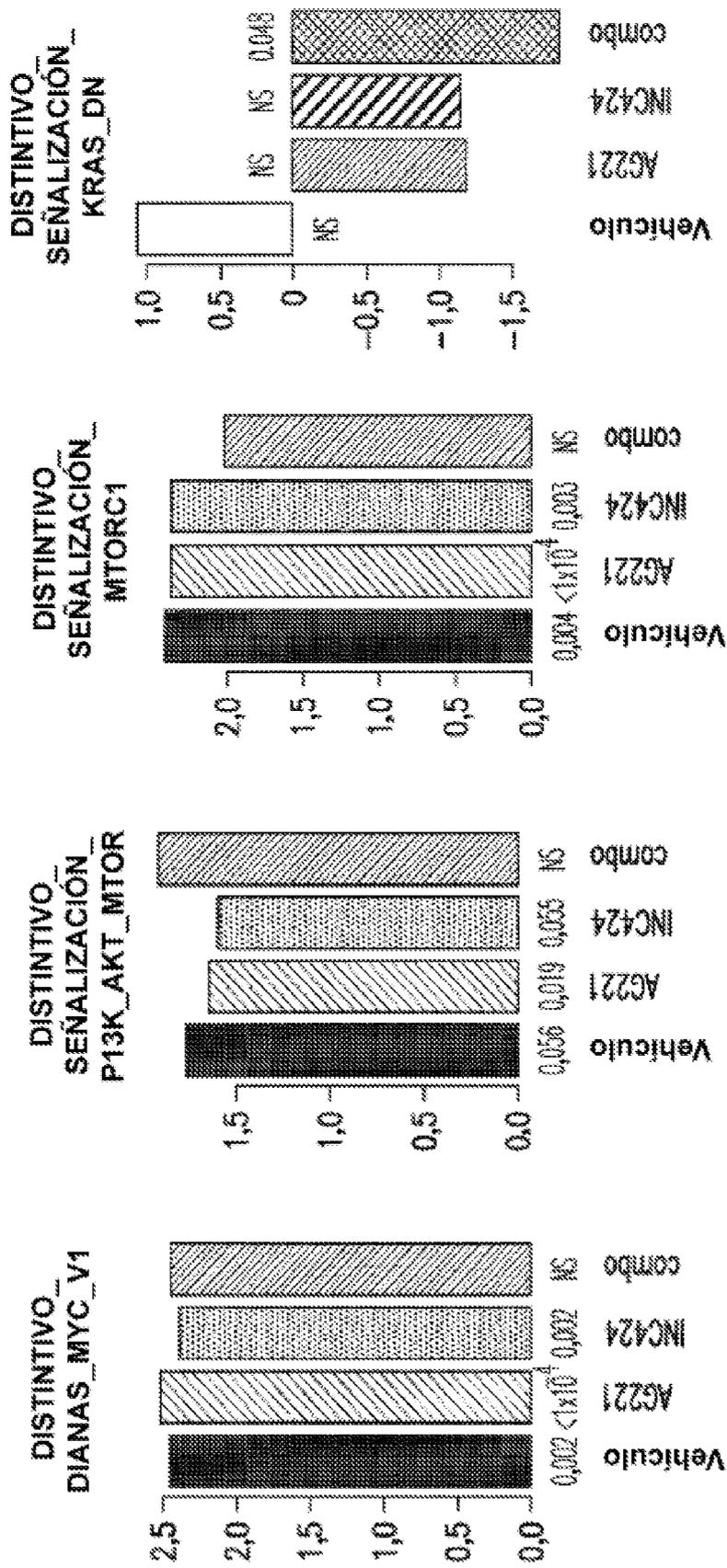


FIG. 4E

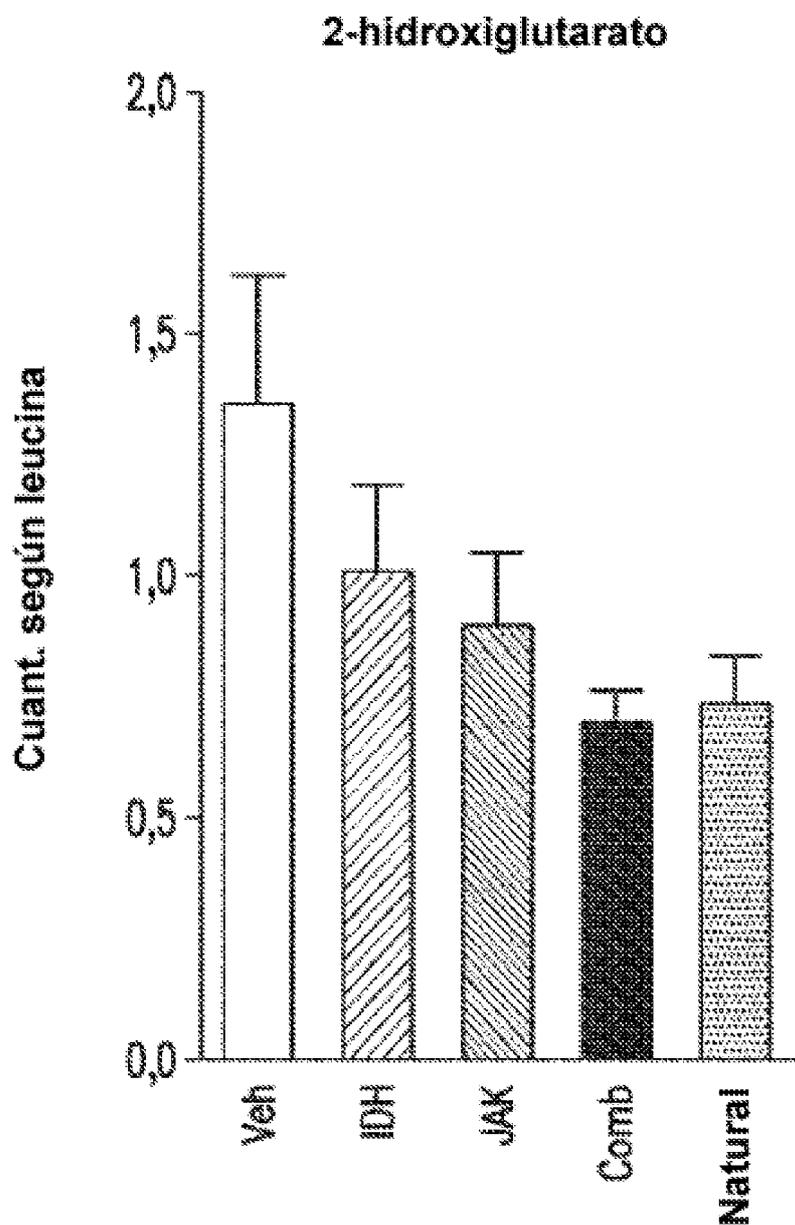


FIG. 4F

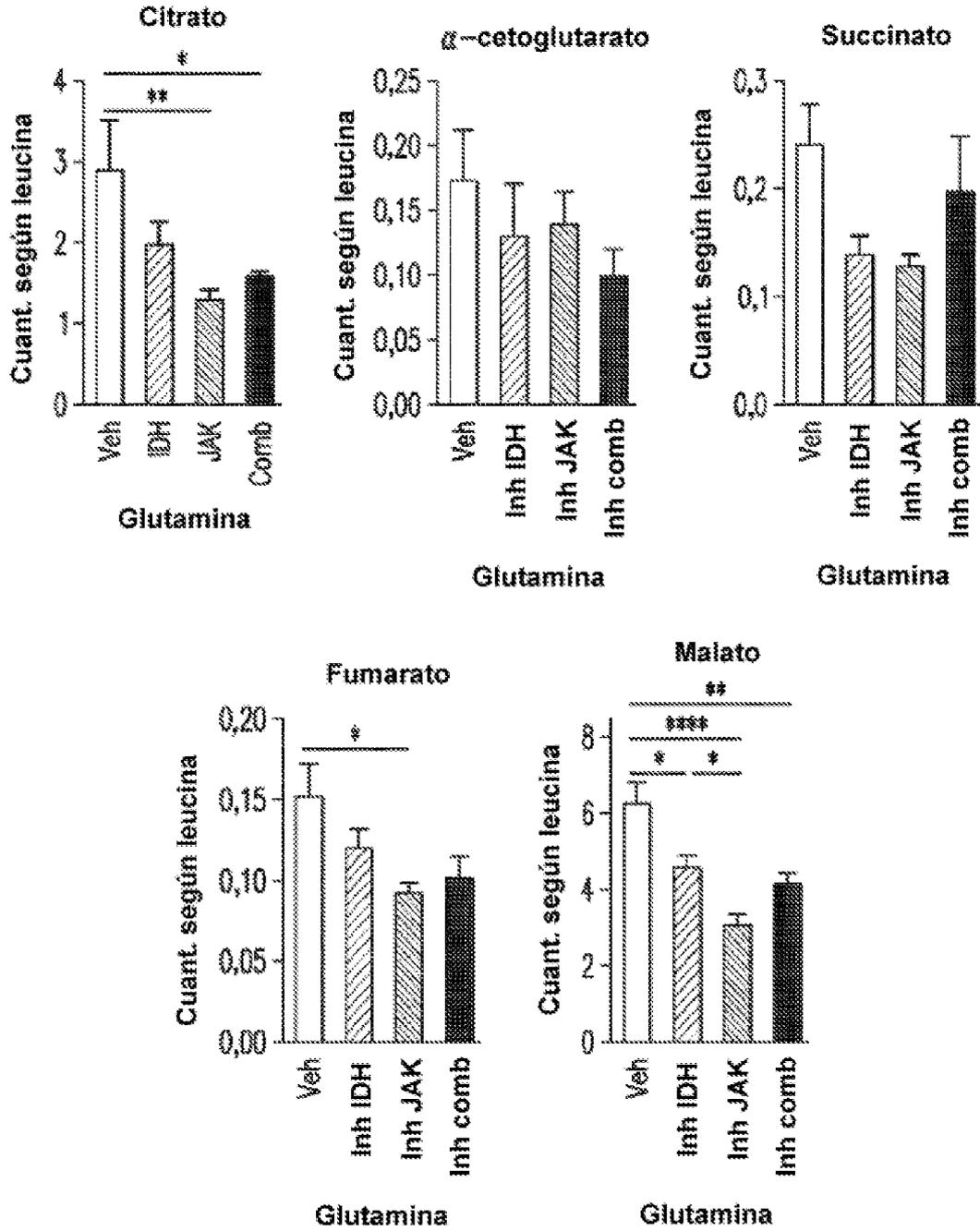


FIG. 4G

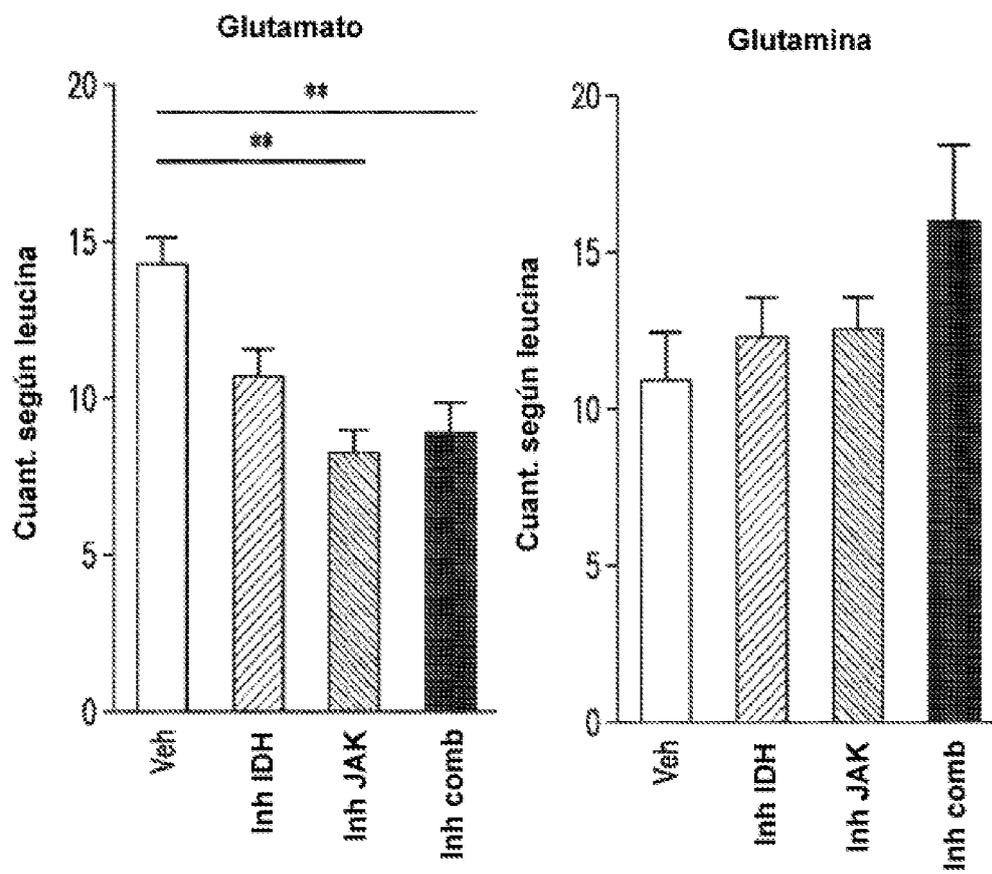


FIG. 4H

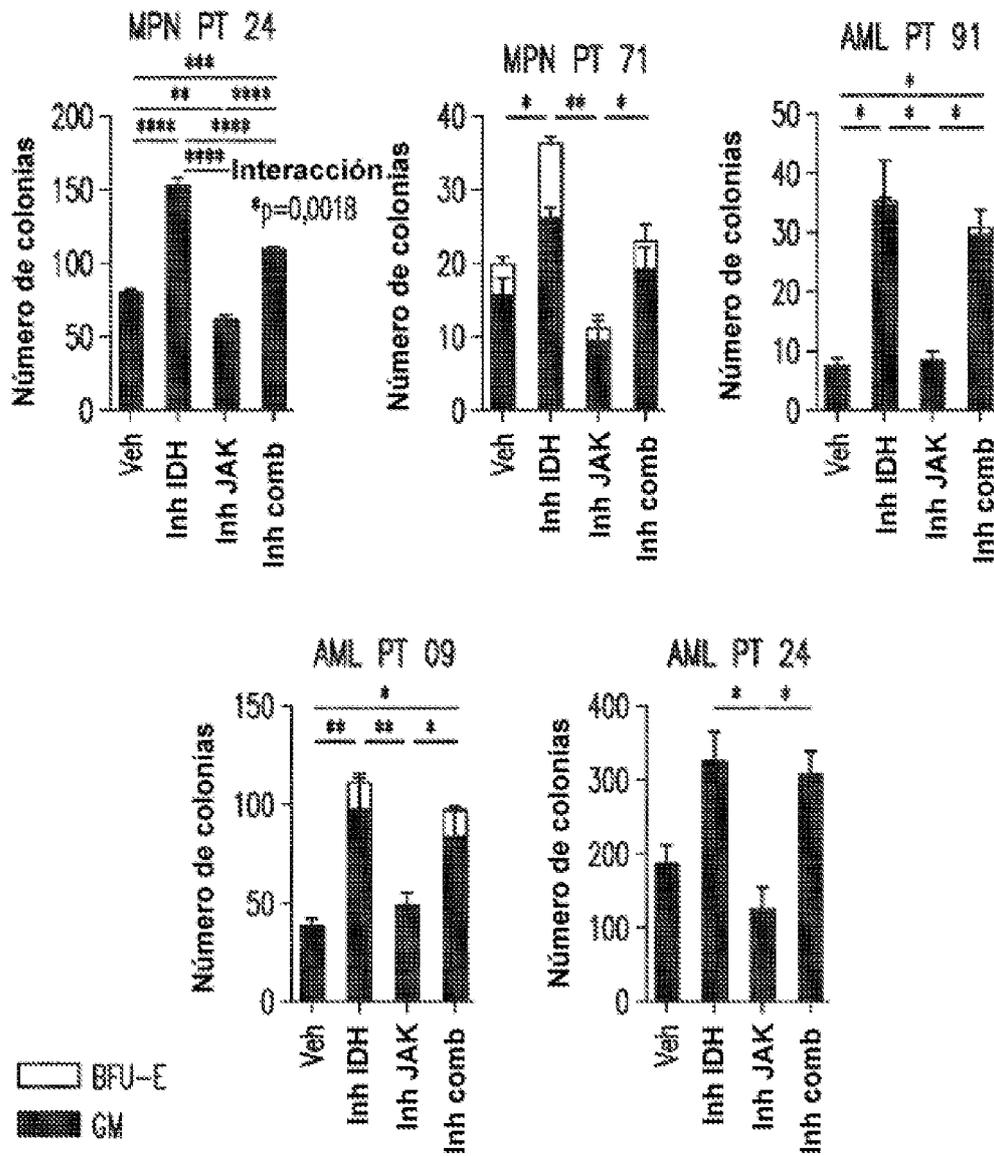


FIG. 5A

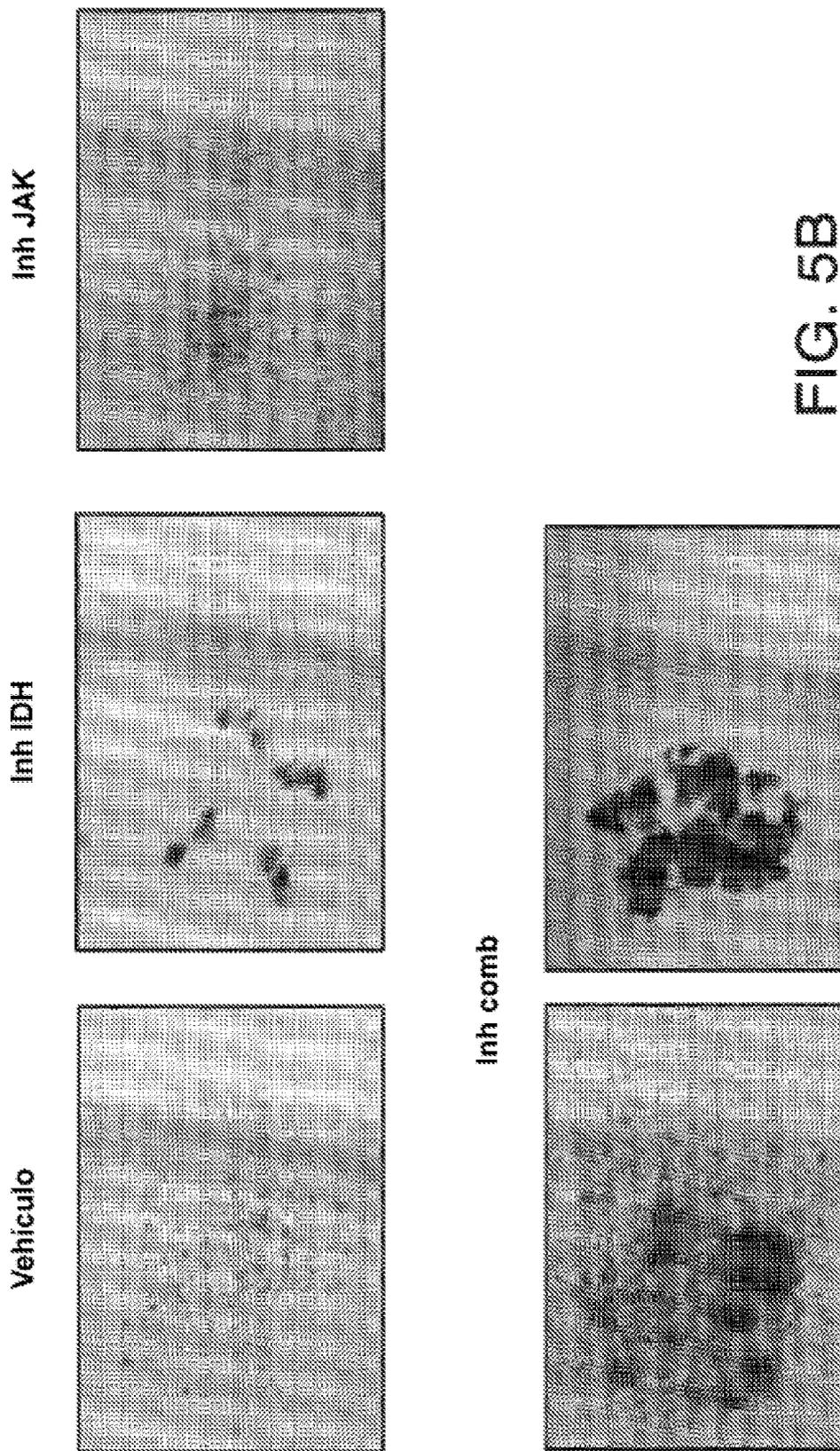


FIG. 5B

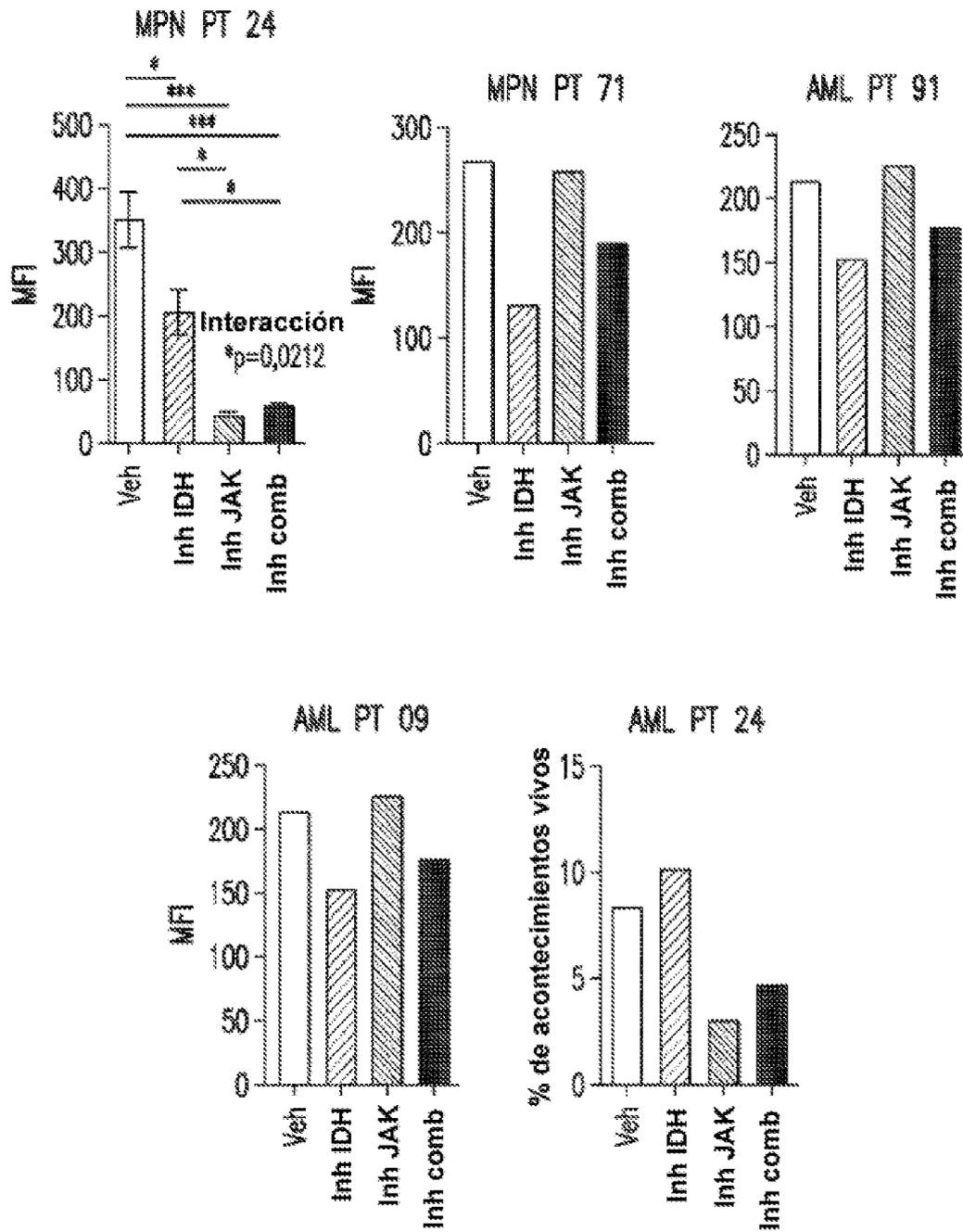


FIG. 5C

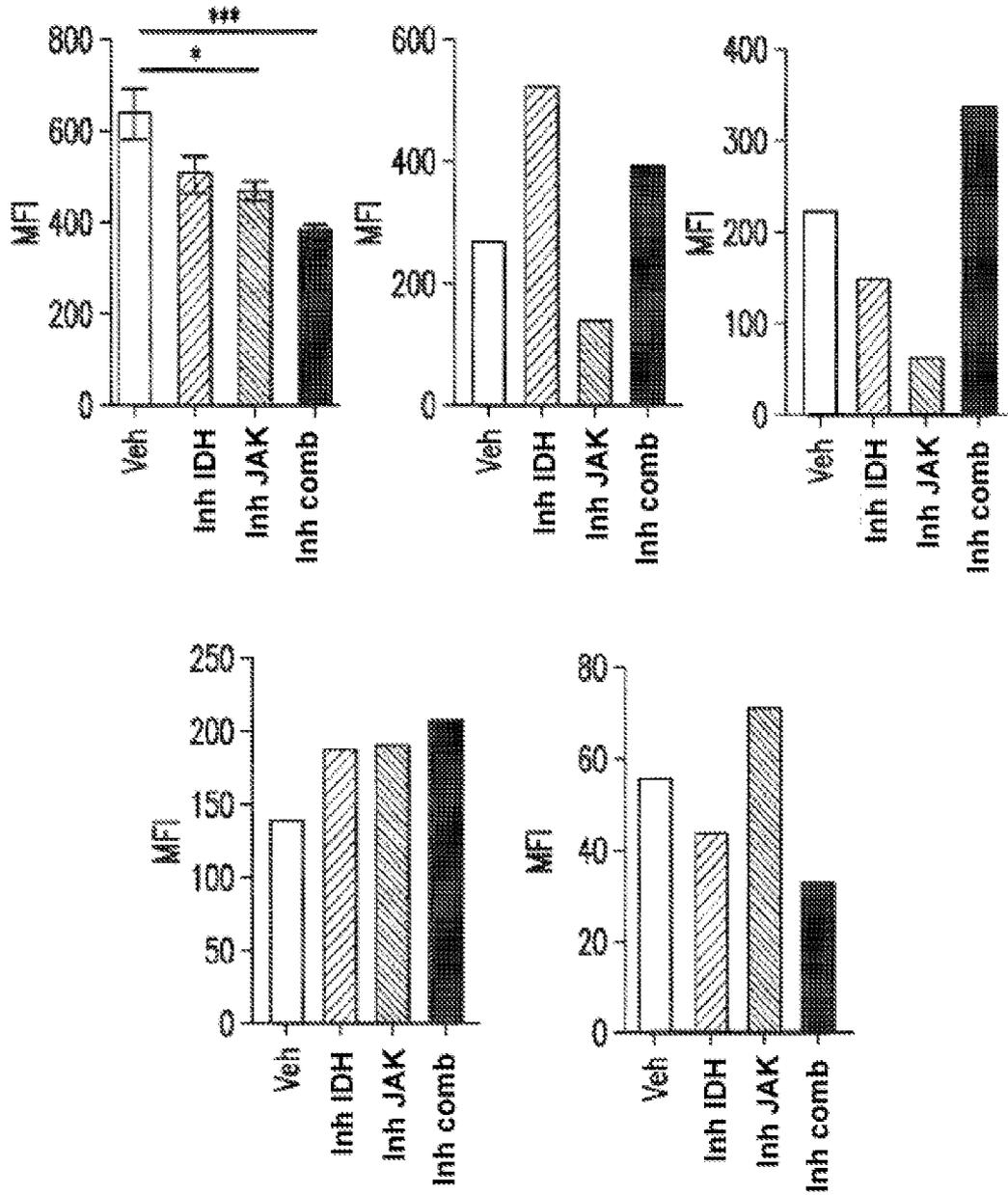


FIG. 5D

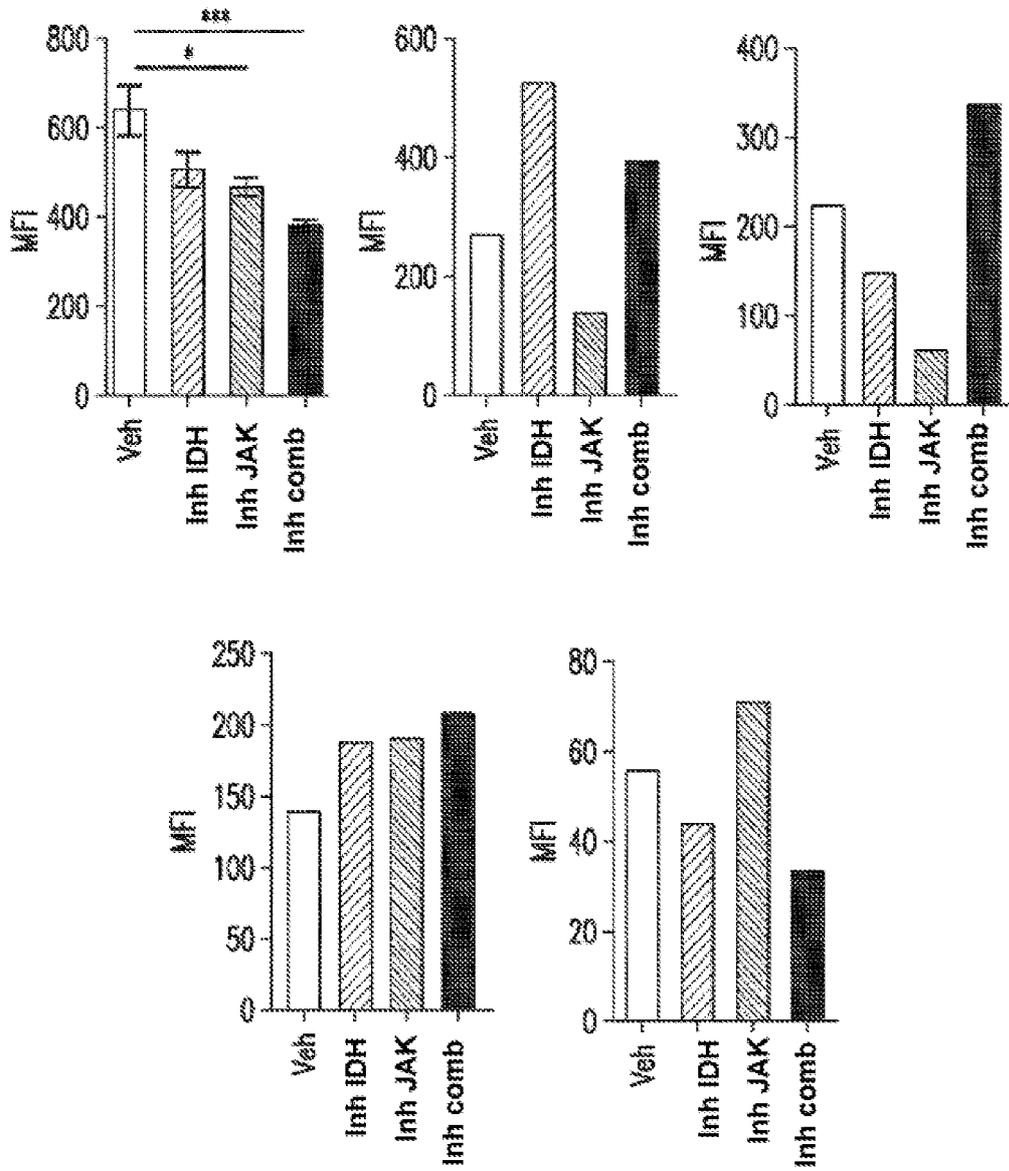


FIG. 5E

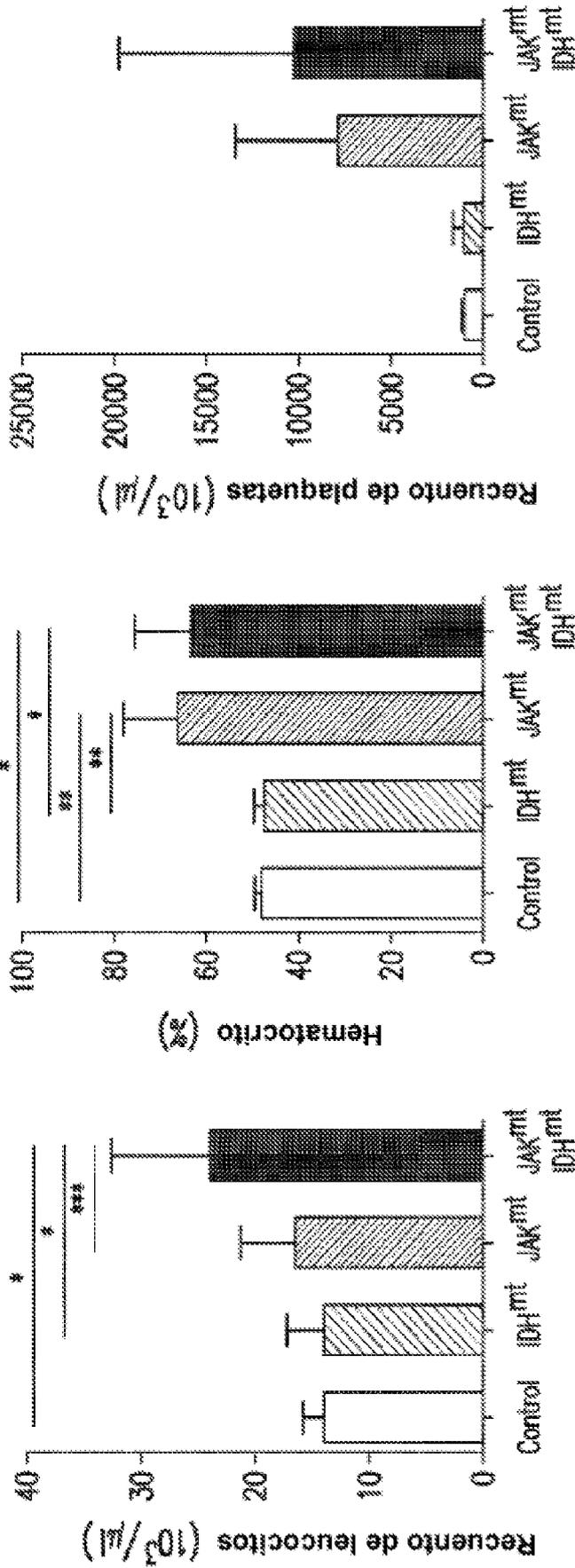


FIG. 6A

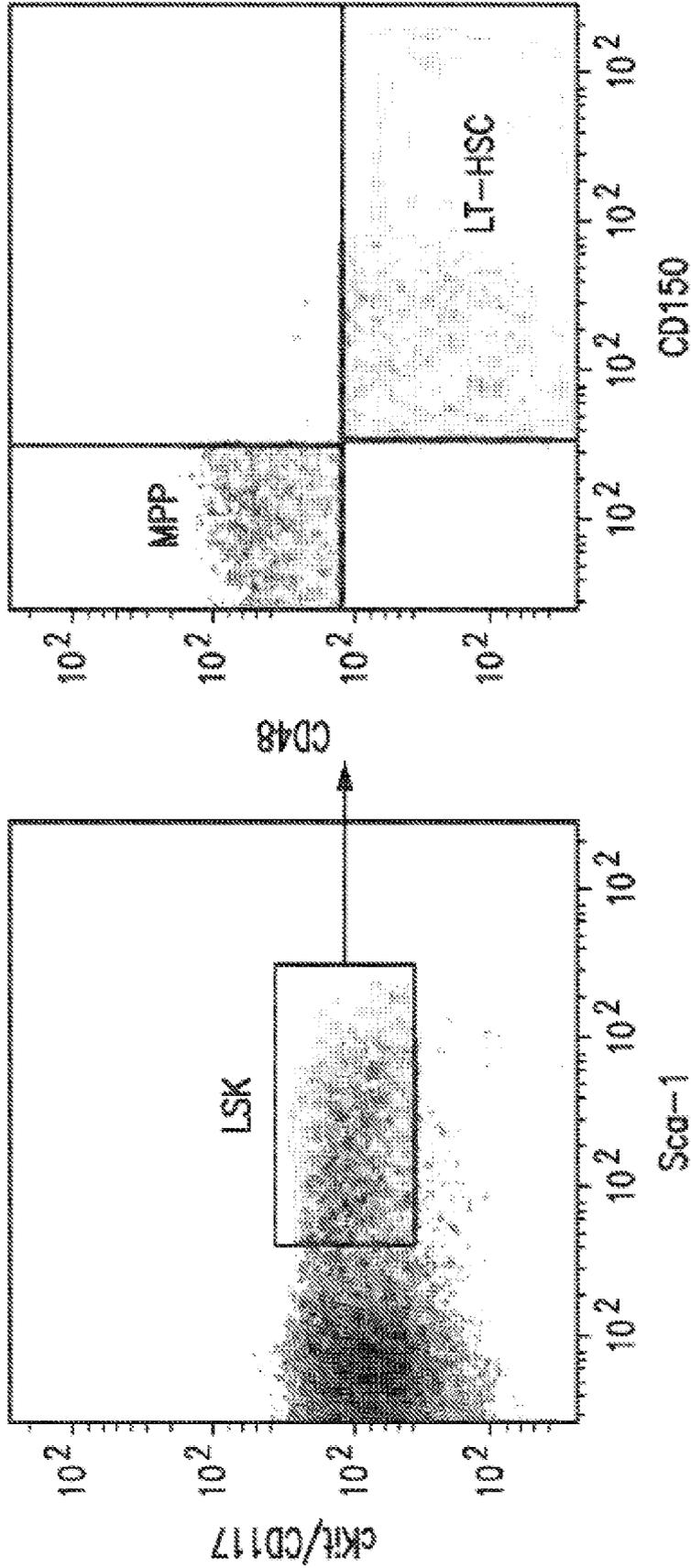


FIG. 6B

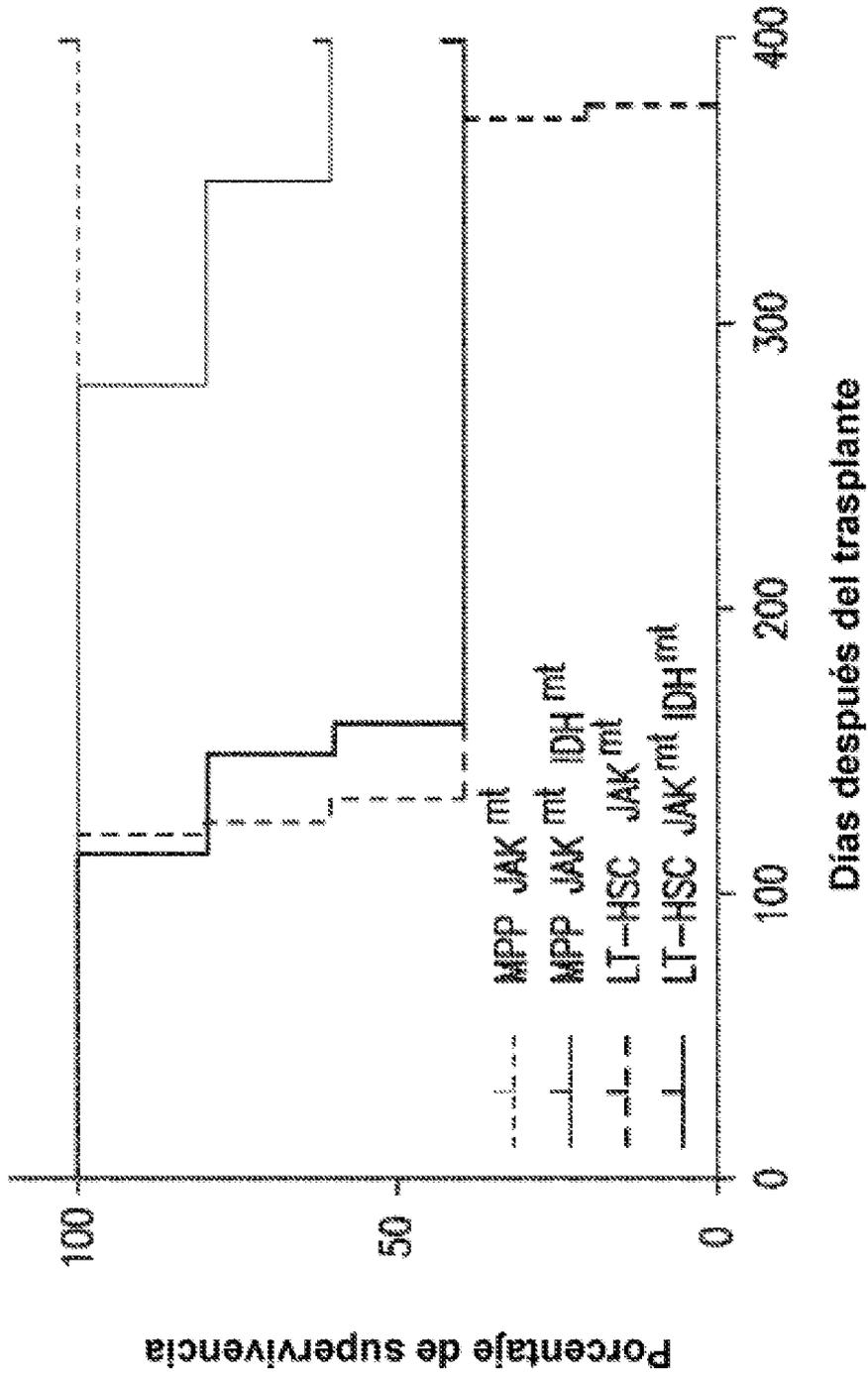


FIG. 6C

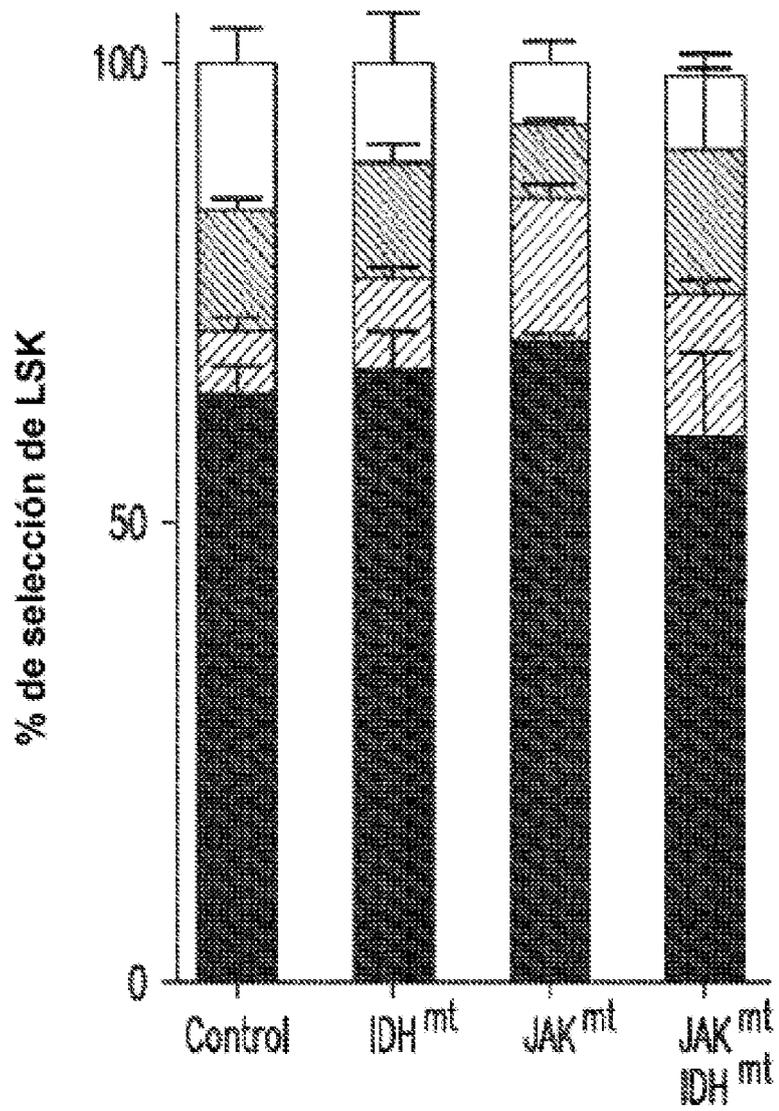


FIG. 6D

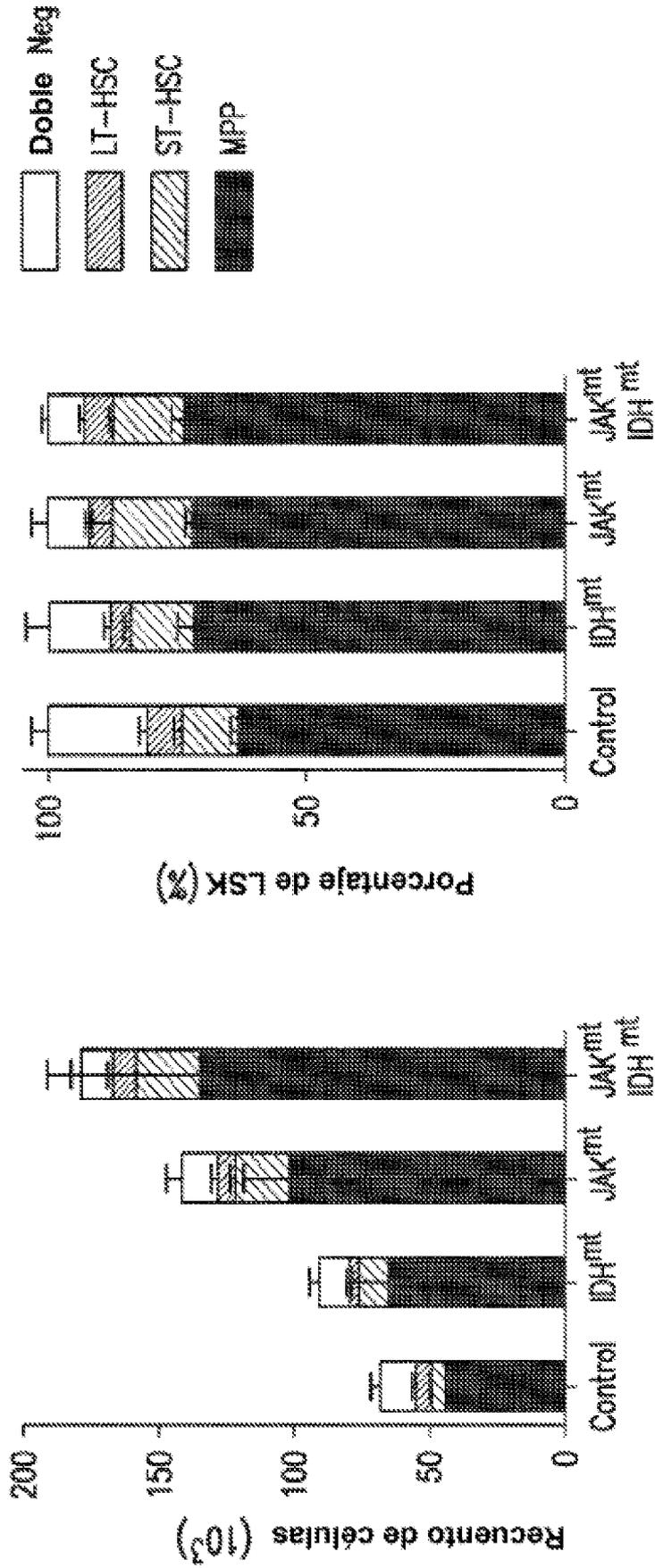


FIG. 6E

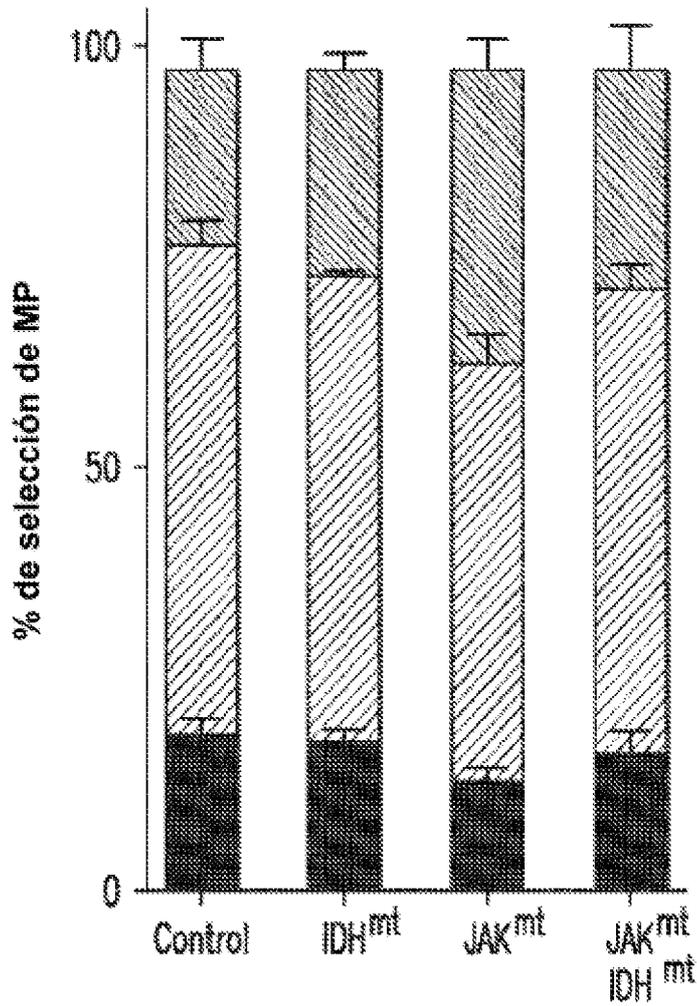


FIG. 6F

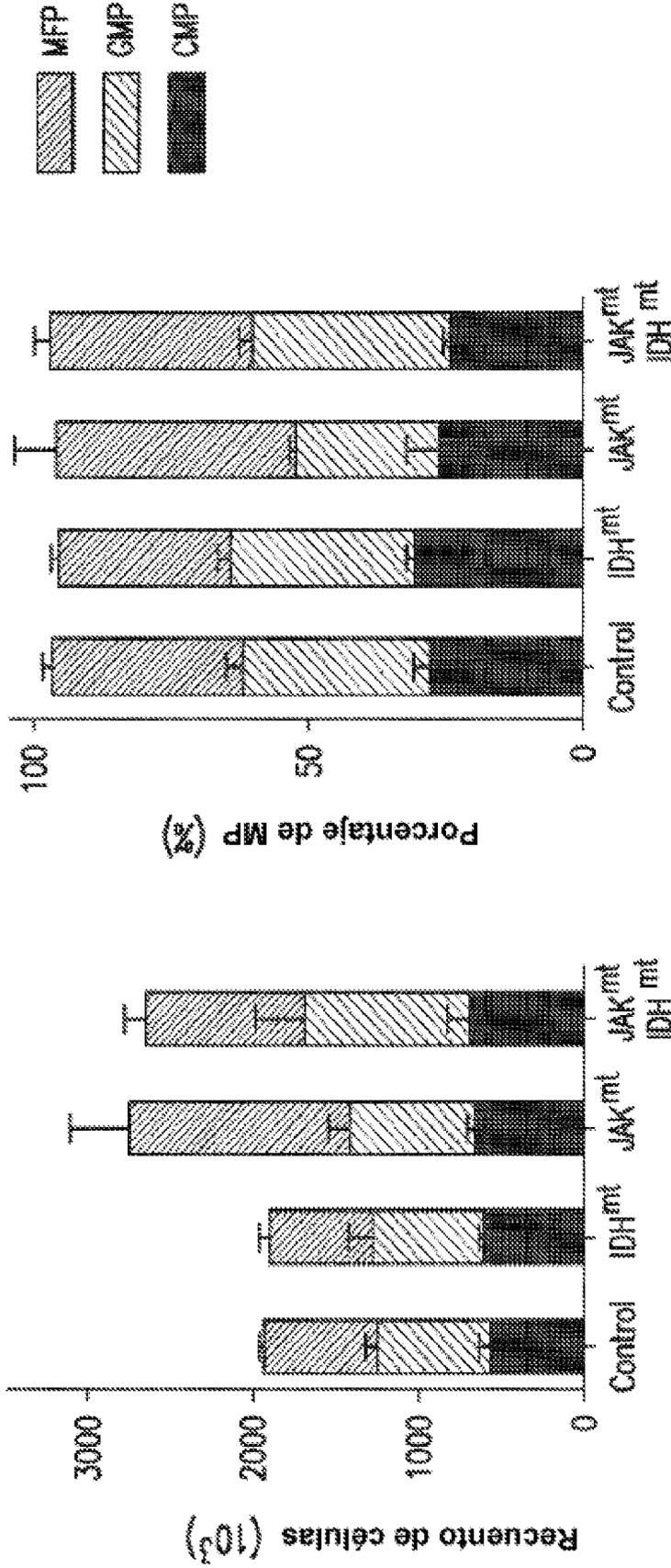


FIG. 6G

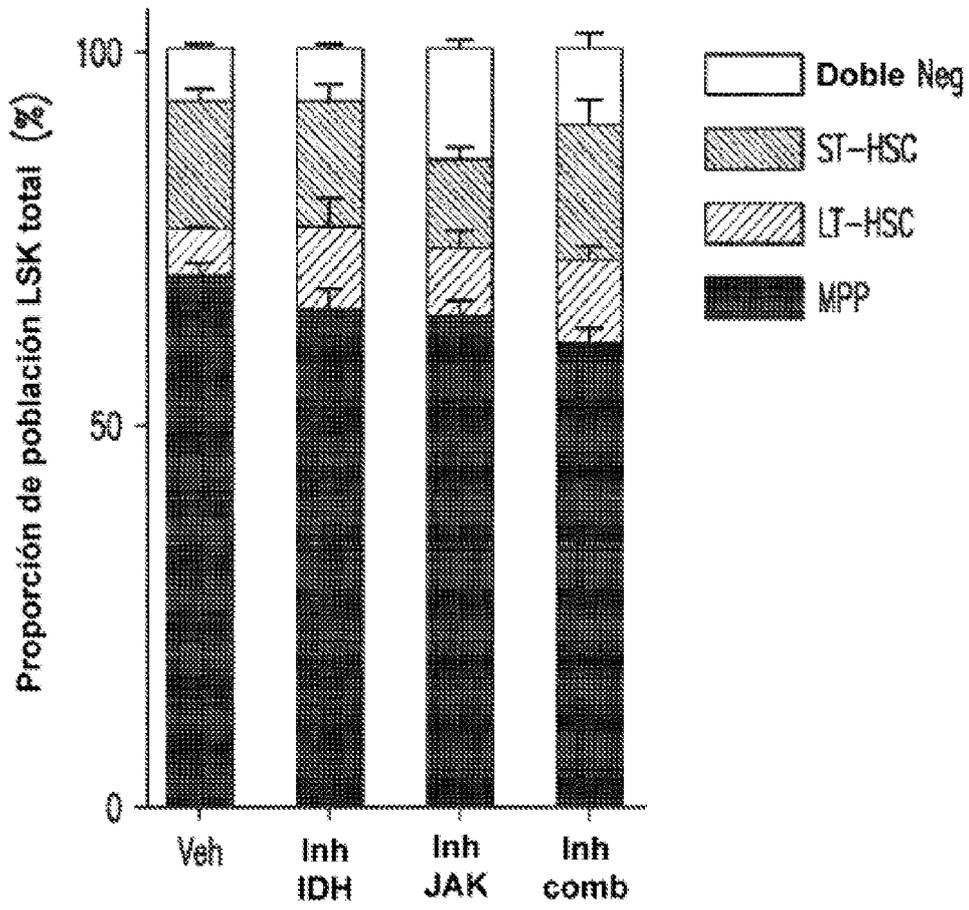


FIG. 6H

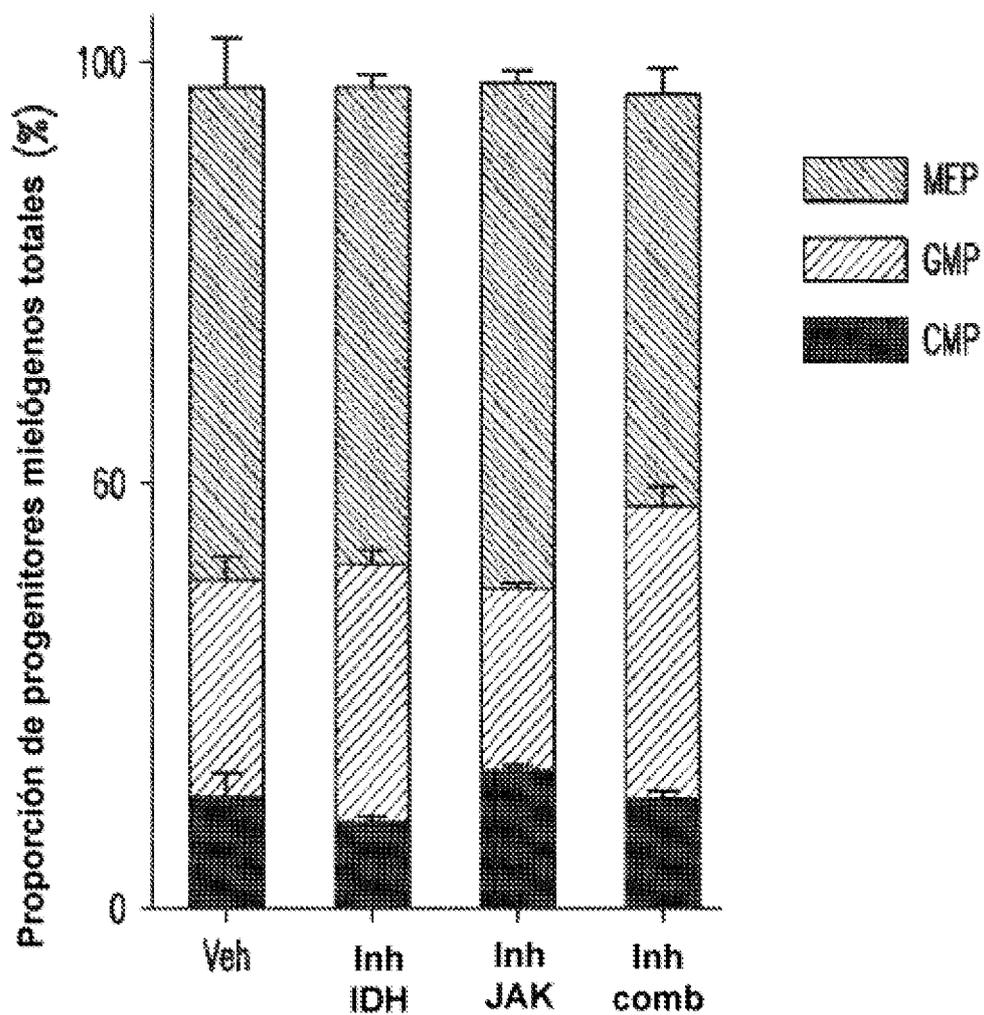


FIG. 6I