

**Traduzione Brevetto Europeo N. 2 765 990 a nome ARRAY BIOPHARMA, INC.,
dal titolo: "DISPERSIONE SOLIDA"**

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

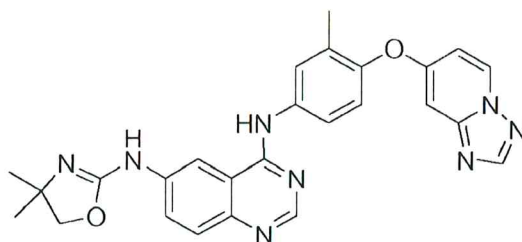
CONTESTO DELL'INVENZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

[0001] Nel presente documento viene fornita una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina. Inoltre, nel presente documento viene fornita una composizione farmaceutica che comprende una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

DESCRIZIONE DELLO STATO DELL'ARTE

[0002] L'*N*4-(4-([1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina (chiamata anche ARRY-380), che ha la struttura:



è un inibitore selettivo di ErbB2 (HER2) descritto in WO 2007/059257. L'*N*4-(4-([1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina è stata testata in studi clinici umani per malattie iperproliferative, in particolare il cancro (si veda Koch, Kevin. "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors." 102° incontro annuale dell'American Association of Cancer Research, 3 aprile 2011; che si può anche trovare all'indirizzo:

http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf).

[0003] È stata preparata una composizione polvere in capsula ("PIC") dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina ed è stata somministrata a pazienti affetti da cancro e la variabilità inter-paziente dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica ("AUC") e della concentrazione massima ("Cmax") erano da moderate ad alte.

[0004] Vasconcelos et al.: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", Drug Discovery Today, Elsevier, RAH WAY, NJ, US, vol. 12, no. 23-24, 30 Ottobre 2007, pagine 1068-1075, ISSN: 1359-6446, è una rassegna generale sull'impiego di dispersioni solide in forme di dosaggio farmaceutico.

[0005] Resta la necessità di preparare una composizione farmaceutica contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina che riduca al minimo la variabilità di farmacocinetica inter-paziente.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0006] Nel presente documento viene descritta una dispersione solida che comprende l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0007] Nel presente documento viene descritta una composizione farmaceutica che comprende l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0008] Nel presente documento viene fornita una composizione farmaceutica che comprende una dispersione solida 4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0009] Nel presente documento viene descritta una dispersione solida dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina amorfa.

[0010] Nel presente documento sono descritte anche dispersioni solide e composizioni farmaceutiche destinate al trattamento di una malattia, in particolare il cancro.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE**[0011]**

La Figura 1 mostra un confronto di scansioni XRPD di dispersioni solide amorphe al 30% e dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina cristallina*, con un primo piano sulle dispersioni solide amorphe.

La Figura 2 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 30% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 3 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 30% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 4 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 30% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 5 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 30% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 6 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 30% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 7 mostra un confronto di scansioni XRPD di dispersioni solide amorphe al 60% e dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina cristallina*, con un primo piano sulle dispersioni solide amorphe.

La Figura 8 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 60% dell'*N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina*.

La Figura 9 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 60% dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4--dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina.

La Figura 10 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 60% dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina.

La Figura 11 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 60% dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina.

La Figura 12 mostra un profilo di dissoluzione di una dispersione solida al 60% dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4--dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina.

La Figura 13 mostra un confronto di dissoluzione di una compressa solida a dispersione e di una composizione PIC cristallina.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0012] Ora si farà riferimento in dettaglio a determinate forme di realizzazione, delle quali in questa sede vengono illustrati degli esempi. Benché saranno descritte forme di realizzazione enumerate, resta inteso che non sono destinate a limitare l'invenzione a tali forme di realizzazione. Al contrario, l'invenzione intende coprire tutte le alternative, le modifiche e gli equivalenti, che possono essere inclusi nell'ambito della presente invenzione come definita dalle rivendicazioni. Uno specialista del settore riconoscerà molti metodi e materiali simili o equivalenti a quelli descritti in questa sede, che potrebbero essere utilizzati nella pratica della presente invenzione. La presente invenzione non è in alcun modo limitata ai metodi e ai materiali descritti. Nel caso in cui una o più letterature incorporate e materiali simili fossero diversi o contrari a questa applicazione, comprendendo ma non in modo limitativo termini definiti, uso di termini, tecniche descritte o simili, prevale questa applicazione.

DEFINIZIONI

[0013] Il termine "circa" è usato in questa sede con il significato di: in maniera approssimativa, nella regione di, approssimativamente o intorno. Quando il termine "circa" viene utilizzato in combinazione con un intervallo numerico, esso modifica tale intervallo estendendo i limiti al di sopra e al di sotto dei valori numerici riportati. In generale, il termine "circa" viene utilizzato in questa sede per modificare un valore numerico al di sopra e al di sotto del valore dichiarato con una varianza del 20%.

[0014] Come usato in questa sede, l'enumerazione di un intervallo numerico per una variabile intende esprimere che l'invenzione può essere praticata con la variabile pari a uno qualsiasi dei valori all'interno di tale intervallo. Pertanto, per una variabile intrinsecamente distinta, la variabile può essere uguale a qualsiasi valore intero dell'intervallo numerico, compresi i punti terminali dell'intervallo. Analogamente, per una variabile intrinsecamente continua, la variabile può essere uguale a qualsiasi valore reale dell'intervallo numerico, compresi i punti terminali dell'intervallo. Ad esempio, una variabile descritta come avente valori tra 0 e 2 può essere 0, 1 o 2 per variabili intrinsecamente discrete e può essere 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o qualsiasi altro valore reale per le variabili che sono intrinsecamente continue.

[0015] Il termine "amorfo" indica un solido in uno stato solido che è uno stato non cristallino. I solidi amorfi, in genere, hanno un arrangiamento molecolare a breve raggio tipo cristallo, ma non dall'ordine a raggio lungo dell'impaccamento molecolare che si trova nei solidi cristallini. La forma dello stato solido di un solido può essere determinata mediante microscopia a luce polarizzata, diffrazione a raggi X ("XRPD"), calorimetria a scansione differenziale ("DSC") o altre tecniche standard note agli esperti del settore.

[0016] La frase "dispersione solida amorfa" indica un solido che comprende una sostanza farmaceutica e un polimero di dispersione. La dispersione solida amorfa discussa in questa sede comprende l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina amorfa e un polimero di dispersione, in cui la dispersione solida amorfa contiene l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolin-4,6-diammina in forma di stato solido sostanzialmente amorfo. In alcune forme di realizzazione, la forma di stato solido sostanzialmente amorfo significa che il componente N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina nella dispersione solida amorfa è, almeno all'80%, l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolina-4,6-diammina amorfa. In alcune forme di realizzazione, la forma di stato solido sostanzialmente amorfo significa che il componente N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina nella dispersione solida amorfa è, almeno per l'85%, l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolina-4,6-diammina amorfa. In alcune forme di realizzazione, la forma di stato solido sostanzialmente amorfo significa che il componente N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina nella dispersione solida amorfa è, almeno per il 90%, l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolina-4,6-diammina amorfa. In alcune forme di realizzazione, la forma di stato solido sostanzialmente amorfo significa che il componente N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina nella dispersione solida amorfa è, almeno per il 95%, l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolina-4,6-diammina amorfa.

[0017] I termini "cancro" e "canceroso" si riferiscono o descrivono la condizione fisiologica di mammiferi caratterizzata, tipicamente, da una crescita cellulare anormale o non regolata. Un "tumore" comprende una o più cellule cancerose. Esempi di cancro includono, ma non solo, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia o malignità linfoidi. Esempi più particolari di tali tumori includono il tumore a cellule squamose (*per esempio*, il cancro a cellule squamose epiteliali) il cancro del polmone, che include il

cancro a piccole cellule del polmone, il cancro non a piccole cellule del polmone("NSCLC"), l'adenocarcinoma del polmone e il carcinoma squamoso del polmone, il cancro del peritoneo, il cancro epatocellulare, il carcinoma gastrico o dello stomaco che include il cancro gastrointestinale, il cancro del pancreas, il glioblastoma, il cancro cervicale, il cancro ovarico, il cancro del fegato, il cancro della vescica, l'epatoma, il cancro al seno, il cancro del colon, il cancro del retto, tumore del colon-retto, il cancro del cervello, il carcinoma endometriale e uterino, il carcinoma della ghiandola salivare, il cancro del rene o renale, il cancro alla prostata, il cancro della vulva, il cancro della tiroide, il carcinoma epatico, il carcinoma anale, il carcinoma del pene, il cancro della pelle, incluso il melanoma, nonché il cancro della testa e del collo.

[0018] La frase "polimero di dispersione" indica un polimero che consente la dispersione dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il) -chinazolina-4,6-diammina in modo tale da formare una dispersione solida. Il polimero di dispersione è preferibilmente neutro o basico. Il polimero di dispersione può contenere una miscela di due o più polimeri. Esempi di polimeri di dispersione comprendono, ma non solo, polimeri e copolimeri vinilici, copolimero di vinilpirrolidina vinilacetato ("PVP-VA"), alcol polivinilici, copolimeri di polivinil alcol e polivinil acetato, polivinil pirrolidina ("PVP"), copolimeri di acrilato e metacrilato, copolimeri di acido metilacrilico e metil metacrilato (come Eudragit®), copolimeri di polietilene-polivinil alcol, copolimeri a blocchi di poliossietilene-poliossipropilene (noti anche come polossameri), copolimero a innesto costituito da polietilenglicole, polivinile caprolattame e polivinilacetato (come Soluplus®), polimeri cellulosici come idrossipropil metilcellulosa acetato ("HPMCA"), idrossipropil metilcellulosa ("HPMC"), idrossipropil cellulosa ("HPC"), metilcellulosa, idrossietil metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossietilcellulosa acetato e idrossietil etilcellulosa, idrossipropil metilcellulosa acetato succinato ("HPMCAS"), idrossipropil metil cellulosa ftalato ("HPMCP"), carbossimetiletil cellulosa ("CMEC"), cellulosa acetato ftalato ("CAP"), cellulosa acetato succinato ("CAS"), idrossipropil metil cellulosa acetato ftalato ("HPMCAP"), cellulosa

acetato trimellitato ("CAT"), idrossipropil metilcellulosa acetato trimellitato ("HPMCAT") e carbossimetilcellulosa acetato butirato ("CMCAB") e simili.

[0019] Il termine "mammifero" indica un animale a sangue caldo che ha, o è a rischio di sviluppare, una malattia descritta nel presente documento e comprende, ma non solo, cavie, cani, gatti, ratti, topi, criceti e primati, compresi gli umani.

[0020] La frase "farmaceuticamente accettabile" indica che la sostanza o la composizione devono essere compatibili chimicamente e/o tossicologicamente, con gli altri ingredienti che comprendono una composizione e/o il mammifero da trattare con la stessa.

[0021] La frase "sale farmaceuticamente accettabile", come usata nel presente documento, si riferisce a sali organici o inorganici farmaceuticamente accettabili di un composto dell'invenzione, come descritti in questo documento.

[0022] La frase "dispersione solida" indica un sistema in uno stato solido che comprende almeno due componenti in cui un componente è disperso nell'altro componente. La dispersione solida discussa in questa sede comprende un componente *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina disperso in un altro componente, in particolare un polimero di dispersione.

[0023] La frase "trattamento termico a spruzzo" indica i processi che comportano la rottura di miscele liquide in piccole gocce (atomizzazione) e la rapida rimozione del solvente dalla miscela in un apparato di essiccazione a spruzzo in cui esiste una forte forza di spinta per l'evaporazione del solvente dalle goccioline. L'espressione "trattamento termico a spruzzo" viene usata in maniera convenzionale ed ampia. I processi di essiccazione a spruzzo e gli impianti di essiccazione a spruzzo sono descritti in generale in Perry, Robert H., and Don W. Green (eds.). *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. New York: McGraw-Hill, 2007 (8a edizione).

[0024] Le frasi "quantità terapeuticamente efficace" o "quantità efficace" indicano una quantità di un composto descritto in questa sede che, somministrato a un mammifero che necessita di tale trattamento, è sufficiente a (i) trattare o prevenire la particolare malattia,

condizione o disturbo, (ii) attenuare, migliorare o eliminare uno o più sintomi della particolare malattia, condizione o disturbo, oppure (iii) prevenire o ritardare l'inizio di uno o più sintomi della particolare malattia, condizione o disturbo descritto in questo documento. La quantità di un composto che corrisponderà a tale quantità varia a seconda di fattori quali il particolare composto, la condizione patologica e la sua gravità, l'identità (ad esempio il peso) del mammifero che necessita di trattamento, tuttavia, può essere regolarmente determinata da uno esperto del settore.

[0025] I termini "trattare" o "trattamento" si riferiscono a misure terapeutiche, profilattiche, palliative o preventive. Risultati clinici positivi o desiderati includono, ma non in maniera limitativa, la riduzione dei sintomi, la diminuzione dell'estensione della malattia, la stabilizzazione (*ovvero* il non peggioramento) dello stato di malattia, il ritardo o rallentamento della progressione della malattia, il miglioramento o l'attenuazione dello stato patologico e la remissione (parziale o totale), rilevabile o non rilevabile. "Trattamento" può anche significare prolungare la sopravvivenza rispetto alla sopravvivenza prevista se non si riceve un trattamento. Coloro che hanno bisogno di trattamento comprendono quelli già affetti dalla condizione o dal disturbo, nonché quelli soggetti ad avere la condizione o il disturbo o quelli in cui si deve prevenire la condizione o disturbo.

DISPERSIONI SOLIDE E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE

[0026] Nel presente documento viene fornita una dispersione solida che comprende l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0027] Le dispersioni solide vengono generalmente preparate sciogliendo la sostanza farmaceutica e il polimero di dispersione in un opportuno solvente per formare una soluzione di carico e quindi la soluzione di carico può essere spruzzata per formare la dispersione solida (e rimuovere il solvente). L'essiccazione a spruzzo è un processo noto. L'essiccazione a spruzzo viene generalmente effettuata sciogliendo l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-

il)-chinazolina-4,6-diammina e il polimero di dispersione in un idoneo solvente per preparare una soluzione di carico. La soluzione di carico può essere pompata attraverso un atomizzatore in una camera di essiccazione. La soluzione di carico può essere atomizzata con mezzi convenzionali conosciuti nella tecnica, come un ugello sonicante a due fluidi, un ugello a pressione, un ugello rotante e un ugello non sonicante a due fluidi. Quindi, nella camera di essiccazione il solvente viene rimosso per formare la dispersione solida. Una tipica camera di essiccazione utilizza gas caldi, come l'aria forzata, l'azoto, l'aria arricchita di azoto o l'argon o particelle secche. La dimensione della camera di essiccazione può essere regolata per raggiungere le proprietà delle particelle o la capacità di trattamento.

[0028] Sebbene la dispersione solida venga preparata preferibilmente con tecniche convenzionali di essiccazione a spruzzo, si possono utilizzare altre tecniche note nell'arte, quali l'estrusione di masse espansibili, la liofilizzazione, l'evaporazione rotativa, l'essiccazione a tamburo o altri processi di rimozione del solvente.

[0029] In un esempio, si descrive un processo di preparazione di una dispersione solida, che comprende:

(a) la dissoluzione dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil) -*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina e un polimero di dispersione in un idoneo solvente; e

b) l'evaporazione del solvente per formare la dispersione solida.

In un ulteriore esempio, l'evaporazione del solvente nel passaggio (b) viene effettuata mediante essiccazione a spruzzo, estrusione di masse espansibili, liofilizzazione, evaporazione rotativa, essiccazione a tamburo o altri processi di rimozione del solvente.

[0030] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP, HPMCAS e HPMC e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP, HPMCAS e HPMC. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è

selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS di Grado M, HPMC e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS di Grado M e HPMC.

[0031] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP e HPMCAS, e HPMC e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP, e HPMCAS. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP e HPMCAS di Grado M, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP e HPMCAS di Grado M.

[0032] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP e HPMC, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP, CAP e HPMC. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP e HPMC, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP e HPMC.

[0033] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP e CAP, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato, HPMCP e CAP. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 e CAP, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 e CAP.

- [0034] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è il PVP-VA.
- [0035] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è il copolimero di acido metilacrilico e metil metacrilato. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'Eudragit®. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'Eudragit® L100.
- [0036] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'HPMCP. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'HPMCP H-55.
- [0037] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è il CAP.
- [0038] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'HPMCAS. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è l'HPMCAS di Grado M.
- [0039] In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è preferibilmente neutro o basico. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è selezionato tra PVP-VA e HPMC. In alcune forme di realizzazione, il polimero di dispersione è HPMC.
- [0040] Solventi adatti sono un solvente o una miscela di solventi in cui sia l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina che il polimero di dispersione hanno un'adeguata solubilità (solubilità superiore a 1 mg/mL). Se ciascun componente della dispersione solida (*vale a dire*, l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina e il polimero di dispersione) richiede solventi diversi per ottenere la solubilità desiderata, si può usare una miscela di solventi. Il solvente può essere volatile con un punto di ebollizione pari o inferiore a 150°C. Inoltre, il solvente dovrebbe avere una tossicità relativamente bassa e essere rimosso dalla dispersione ad un livello accettabile per le linee guida del comitato internazionale per l'armonizzazione ("ICH"). La rimozione del solvente a questo livello può richiedere una successiva fase di lavorazione, come l'essiccazione a vassoio. Esempi di solventi adatti includono, ma non in modo limitativo, alcol, come metanolo ("MeOH"), etanolo ("EtOH"), n-propanolo, isopropanolo ("IPA") e butanolo; chetoni, come acetone, metil

etil chetone ("MEK") e metil isobutil chetone; esteri, quali acetato di etile ("EA") e propilacetato; e vari altri solventi, quali tetraidrofurano ("THF"), acetonitrile ("ACN"), cloruro di metilene, toluene e 1,1,1-tricloroetano. Si possono utilizzare solventi a volatilità inferiori, quali dimetil acetato o dimetilsolfossido ("DMSO"). Si possono impiegare anche miscele di solventi con acqua, purché il polimero e l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina siano sufficientemente solubili da rendere praticabile il processo di essiccazione a spruzzo. Generalmente, a causa della natura idrofobica di farmaci a bassa solubilità, possono essere utilizzati solventi non acquosi, il che significa che il solvente contiene, all'incirca, meno del 10% in peso di acqua.

[0041] In alcuni esempi, il solvente adatto è selezionato tra MeOH e THF e loro miscele. In alcuni esempi, il solvente adatto è il sistema solvente MeOH:THF di circa 1:3. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema solvente MeOH:THF 1:3.

[0042] In alcuni esempi, il solvente adatto è selezionato tra MeOH e THF e acqua, e loro miscele. In alcuni esempi, il solvente adatto è selezionato tra MeOH, THF e acqua. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema di solvente THF:MeOH:acqua di circa 80:10:10. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema solvente 80:10:10 di THF:MeOH:acqua. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema di solvente THF:MeOH:acqua di circa 82:8:10. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema di solvente 82:8:10 di THF:MeOH:acqua. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema solvente THF:MeOH:acqua di circa 82,2:8,2:9,6. In alcuni esempi, il solvente adatto è un sistema di solvente 82,2:8,2:9,6 di THF:MeOH:acqua.

[0043] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa lo 0,1% e circa il 70% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra lo 0,1% e il 70% in

peso rispetto al polimero di dispersione.

[0044] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa l'1% e circa il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidrossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra l'1% e il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione.

[0045] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa il 5% e circa il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidrossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra il 5% e il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione.

[0046] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa il 55% e circa il 65% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidrossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra il 55% e il 65% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidrossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è circa il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidrossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è il 60% in peso rispetto al polimero di dispersione.

[0047] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa il 25% e circa il 35% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra il 25% e il 35% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è circa il 30% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è il 30% in peso rispetto al polimero di dispersione.

[0048] In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina nella dispersione solida è compresa tra circa il 45% e circa il 55% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida compresa tra il 45% e il 55% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è circa il 50% in peso rispetto al polimero di dispersione. In alcune forme di realizzazione, la quantità di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammina nella dispersione solida è il 50% in peso rispetto al polimero di dispersione.

[0049] In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida è una dispersione solida amorfa.

[0050] Un'altra forma di realizzazione prevede una composizione farmaceutica che comprende una dispersione solida dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina e un polimero di dispersione, e un trasportatore o eccipiente.

[0051] I trasportatori e gli eccipienti adatti sono ben noti agli esperti nel settore e sono descritti in dettaglio, *per esempio*, in Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

[0052] Le composizioni farmaceutiche possono includere anche uno o più componenti supplementari, quali tamponi, agenti di dispersione, tensioattivi, agenti bagnanti, agenti lubrificanti, emulsionanti, sospendenti, conservanti, antiossidanti, agenti opacizzanti, glidanti, ausili per la lavorazione, coloranti, dolcificanti, agenti profumanti, agenti aromatizzanti, diluenti ed altri additivi noti per fornire un'elegante presentazione del farmaco, *vale a dire*, un composto descritto in questo documento o una sua composizione farmaceutica, o un ausilio nella fabbricazione del prodotto farmaceutico, *vale a dire*, un *medicamento* (si veda Ansel; Gennaro; e Rowe di cui sopra). I componenti della composizione farmaceutica devono essere farmaceuticamente accettabili.

[0053] Alcune forme di realizzazione forniscono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa l'1 a circa il 70% in peso di una dispersione solida dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) da circa lo 0,1 a circa il 20% in peso di un disintegrante;
- (c) da circa lo 0,1 a circa il 25% in peso di un osmogeno;
- (d) da circa lo 0,1 a circa il 10% in peso di un glidante;
- (e) da circa lo 0,1 a circa il 10% in peso di un lubrificante; e

(f) da circa lo 0,1 a circa il 25% in peso di un legante/diluente.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

- (a) dall'1 al 70% in peso di una dispersione solida dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) dallo 0,1 al 20% in peso di un disintegrante;
- (c) dallo 0,1 al 25% in peso di un osmogeno;
- (d) dallo 0,1 al 10% in peso di un glidante;
- (e) dallo 0,1 al 10% in peso di un lubrificante; e
- (f) dallo 0,1 al 25% in peso di un legante/diluente.

[0054] Alcune forme di realizzazione forniscono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa il 25 a circa il 60% in peso di una dispersione solida dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) da circa il 5 a circa il 15% in peso di un disintegrante;
- (c) da circa il 15 a circa il 25% in peso di un osmogeno;
- (d) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un glidante;
- (e) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un lubrificante; e
- (f) da circa il 10 a circa il 25% in peso di un legante/diluente.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

- (a) dal 25 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) dal 5 al 15% in peso di un disintegrante;
- (c) dal 15 al 25% in peso di un osmogeno;
- (d) dallo 0,1 al 3% in peso di un glidante;
- (e) dallo 0,1 al 3% in peso di un lubrificante; e

(f) dal 10 al 25% in peso di un legante/diluente.

[0055] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa il 40 a circa il 60% in peso di una dispersione solida della *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) da circa il 5 a circa il 15% in peso di un disintegrante;
- (c) da circa il 15 a circa il 25% in peso di un osmogeno;
- (d) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un glidante;
- (e) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un lubrificante; e
- (f) da circa il 10 a circa il 25% in peso di un legante/diluente.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

- (a) dal 40 al 60% in peso di una dispersione solida della *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) dal 5 al 15% in peso di un disintegrante;
- (c) dal 15 al 25% in peso di un osmogeno;
- (d) dallo 0,1 al 3% in peso di un glidante;
- (e) dallo 0,1 al 3% in peso di un lubrificante; e
- (f) dal 10 al 25% in peso di un legante/diluente.

[0056] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa l'1 a circa il 70% in peso di una dispersione solida dell'*N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) da circa lo 0,1 a circa il 20% in peso di un disintegrante;
- (c) da circa lo 0,1 a circa il 25% in peso di un osmogeno;
- (d) da circa lo 0,1 a circa il 10% in peso di un glidante;

- (e) da circa lo 0,1 a circa il 10% in peso di un lubrificante; e
- (f) da circa lo 0,1 a circa il 25% in peso di un riempitivo.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

- (a) dall'1 al 70% in peso di una dispersione solida dN4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) dallo 0,1 al 20% in peso di un disintegrante;
- (c) dallo 0,1 al 25% in peso di un osmogeno;
- (d) dallo 0,1 al 10% in peso di un glidante;
- (e) dallo 0,1 al 10% in peso di un lubrificante; e
- (f) dallo 0,1 al 25% in peso di un riempitivo.

[0057] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa il 25 a circa il 60% in peso di una dispersione solida dell'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) da circa l'1 a circa il 10% in peso di un disintegrante;
- (c) da circa il 15 a circa il 25% in peso di un osmogeno;
- (d) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un glidante;
- (e) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un lubrificante; e
- (f) da circa il 10 a circa il 25% in peso di un riempitivo.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

- (a) dal 25 al 60% in peso di una dispersione solida della N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;
- (b) dall'1 al 10% in peso di un disintegrante;
- (c) dal 15 al 25% in peso di un osmogeno;
- (d) dallo 0,1 al 3% in peso di un glidante;

(e) dallo 0,1 al 3% in peso di un lubrificante; e

(f) dal 10 al 25% in peso di un riempitivo.

[0058] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa il 40 a circa il 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) da circa l'1 a circa il 10% in peso di un disintegrante;

(c) da circa il 15 a circa il 25% in peso di un osmogeno;

(d) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un glidante;

(e) da circa lo 0,1 a circa il 3% in peso di un lubrificante; e

(f) da circa il 10 a circa il 25% in peso di un riempitivo.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dal 40 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) dall'1 al 10% in peso di un disintegrante;

(c) dal 15 al 25% in peso di un osmogeno;

(d) dallo 0,1 al 3% in peso di un glidante;

(e) dallo 0,1 al 3% in peso di un lubrificante; e

(f) dal 10 al 25% in peso di un riempitivo.

[0059] In alcune forme di realizzazione, l'osmogeno è selezionato tra NaCl e KCl e loro miscele.

[0060] In alcune forme di realizzazione, il lubrificante è lo stearato di magnesio.

[0061] In alcune forme di realizzazione, il glidante è il biossido di silicio colloidale.

[0062] In alcune forme di realizzazione, il legante/diluente è la cellulosa microcristallina.

In alcune forme di realizzazione, il legante/diluente agisce sia come legante che come diluente.

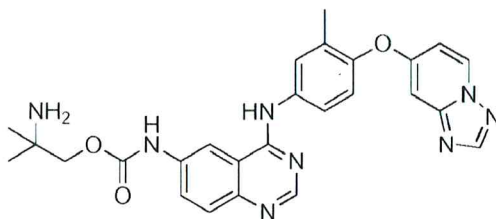
[0063] In alcune forme di realizzazione, il legante è la cellulosa microcristallina.

[0064] In alcune forme di realizzazione, il diluente è la cellulosa microcristallina.

[0065] In alcune forme di realizzazione, il riempitivo è il lattosio.

[0066] In alcune forme di realizzazione, il disintegrante è selezionato tra crosprovidone e bicarbonato di sodio (NaHCO_3) e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il disintegrante è selezionato tra crosprovidone e bicarbonato di sodio. In alcune forme di realizzazione, il disintegrante è il bicarbonato di sodio. In alcune forme di realizzazione, il disintegrante è il crosprovidone.

[0067] In alcune forme di realizzazione, la composizione contiene bicarbonato di sodio. L'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina, tramite idrolisi o altri mezzi, può lentamente degradare ad una impurezza di carbammato:



Il bicarbonato di sodio aiuta a rallentare la degradazione all'impurezza di carbammato. Il bicarbonato di sodio aiuta anche a fornire una consistente disintegrazione della compressa quando le compresse sono esposte a diverse umidità.

[0068] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil) -*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina; e
- (b) bicarbonato di sodio.

[0069] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

- (a) da circa l'1 a circa il 70% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-

([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) da circa lo 0,1 a circa il 30% in peso di bicarbonato di sodio.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dall'1 al 70% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) dallo 0,1 al 30% in peso di bicarbonato di sodio.

[0070] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa l'1 a circa il 70% in peso di una dispersione solida dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) da circa lo 0,1 a circa il 30% in peso di bicarbonato di sodio; e

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dall'1 al 70% in peso di una dispersione solida dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) dallo 0,1 al 30% in peso di bicarbonato di sodio; e

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

[0071] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa il 25 a circa il 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) da circa l'1 a circa il 15% in peso di bicarbonato di sodio.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dal 25 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) dall'1 al 15% in peso di bicarbonato di sodio.

[0072] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa il 25 a circa il 60% in peso di una dispersione solida dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) da circa l'1 a circa il 15% in peso di bicarbonato di sodio; e

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dal 25 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) dall'1 al 15% in peso di bicarbonato di sodio; e

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

[0073] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa il 40 a circa il 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) da circa l'1 a circa il 15% in peso di bicarbonato di sodio.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dal 40 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina; e

(b) dall'1 al 15% in peso di bicarbonato di sodio.

[0074] Alcune forme di realizzazione prevedono una composizione farmaceutica che comprende:

(a) da circa il 40 a circa il 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) da circa l'1 a circa il 15% in peso di bicarbonato di sodio;

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende:

(a) dal 40 al 60% in peso di una dispersione solida della *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina;

(b) dall'1 al 15% in peso di bicarbonato di sodio;

(c) il peso rimanente è costituito da altri eccipienti e trasportatori farmaceuticamente accettabili.

[0075] La composizione farmaceutica contiene, preferibilmente, una quantità terapeuticamente efficace di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina. Tuttavia, in alcune forme di realizzazione, ciascuna dose singola contiene una porzione di una quantità terapeuticamente efficace di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina, in modo tale che siano necessarie dosi multiple della composizione (per esempio, sono necessarie due o più compresse per una quantità terapeuticamente efficace). Pertanto, in questa domanda di brevetto, quando si afferma che la composizione farmaceutica contiene una quantità

terapeuticamente efficace, significa che la composizione può essere una dose (ad esempio una compressa) o dosi multiple (ad esempio due compresse). In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene da 1 a 500 mg di *N*4-(4 - ([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0076] In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene tra 25 e 400 mg di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazolina-4,6-diammina.

[0077] In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene tra 100 e 300 mg di *N*4-(4 - ([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina.

[0078] Le composizioni farmaceutiche descritte in questa sede possono essere somministrate mediante qualsiasi via conveniente, adeguata alla condizione da trattare. Vie idonee includono quella orale, parenterale (che include la sottocutanea, l'intramuscolare, l'intravenosa, l'intra-arteriale, l'intradermica, l'intratecale e l'epidurale), la transdermica, la rettale, la nasale, la topica (compresa la buccale e la sotto-linguale), l'oculare, la vaginale, l'intraperitoneale, l'intrapolmonare e l'intranasale. Se si desidera la somministrazione parenterale, le composizioni saranno sterili e in una forma di soluzione o sospensione adatta per l'iniezione o l'infusione.

[0079] I composti possono essere somministrati in qualsiasi forma di somministrazione conveniente, ad esempio, compresse, polveri, capsule, dispersioni, sospensioni, sciroppi, spray, supposte, gel, emulsioni, cerotti, eccetera.

[0080] Le composizioni farmaceutiche descritte in questa sede vengono tipicamente somministrate per via orale. Le composizioni farmaceutiche descritte in questa sede vengono tipicamente somministrate come una compressa, compressa a forma di capsula, capsula di gelatina dura o morbida, pillola, granuli o una sospensione.

METODI DI TRATTAMENTO CON COMPOSTI DELL'INVENZIONE

[0081] Vengono descritti anche i metodi per trattare o prevenire la malattia o la

condizione somministrando la composizione farmaceutica descritta in questo documento. In un esempio, un paziente umano viene trattato con una composizione farmaceutica fornita in questa sede in una quantità che inibisce l'attività ErbB2. In un esempio, un paziente umano viene trattato con una composizione farmaceutica fornita in questa sede in una quantità che inibisce in maniera rilevabile l'attività ErbB2.

[0082] In un altro esempio, viene descritto un metodo per trattare una malattia iperproliferativa in un mammifero che comprende la somministrazione al mammifero della composizione farmaceutica fornita in questa sede.

[0083] In alcune forme di realizzazione, la malattia iperproliferativa è il cancro.

[0084] In un altro esempio, è descritto un metodo per trattare o prevenire il cancro in un mammifero che necessita di tale trattamento, in cui il metodo comprende la somministrazione, a detto mammifero, di una composizione farmaceutica fornita in questa sede. Il cancro è selezionato tra tumori del seno, dell'ovaio, della cervice, della prostata, del testicolo, del tratto urogenitale, dell'esofago, della laringe, glioblastoma, neuroblastoma, cancro dello stomaco, della pelle, cheratoacantoma, cancro del polmone, carcinoma epidermoideo, carcinoma a grandi cellule, NSCLS, carcinoma a piccole cellule, cancro delle ossa, del colon, adenoma, cancro del pancreas, adenocarcinoma, cancro della tiroide, carcinoma follicolare, carcinoma indifferenziato, carcinoma papillare, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma della vescica, carcinoma epatico e delle vie biliari, carcinoma renale, disturbi mieloidi, disturbi linfoidei, tricoleucemia, cancro della cavità orale e della faringe (orale), delle labbra, della lingua, della bocca, della faringe, dell'intestino tenue, del colon-retto, dell'intestino crasso, del retto, del cervello e del sistema nervoso centrale, malattia di Hodgkin e leucemia. Un'altra forma di realizzazione prevede l'impiego di una composizione farmaceutica descritta in questa sede, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento del cancro.

[0085] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è ErbB2 positivo.

[0086] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra cancro al seno, gastrico, biliare, al colon-retto, polmonare, NSCLC, pancreatico, di testa e collo, ovarico,

dell'utero e del cervello.

[0087] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra cancro al seno, gastrico, biliare, al colon-retto, polmonare, NSCLC, pancreatico, di testa e collo, ovarico e dell'utero.

[0088] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra tumore al seno, gastrico, al colon-retto, polmonare e ovarico.

[0088] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra tumore al seno, ovarico, gastrico, e all'utero.

[0090] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra tumore al seno, gastrico, al colon-retto, NSCLC e ovarico.

[0091] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è selezionato tra tumore al seno, al polmone, al pancreas, al colon-retto e alla testa e collo.

[0092] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro al seno.

[0093] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro gastrico.

[0094] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro biliare.

[0095] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro del colon-retto.

[0096] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro del polmone.

[0097] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il NSCLC.

[0098] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro al pancreas.

[0099] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro della testa e del collo.

[0100] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro ovarico.

[0101] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro uterino.

[0102] In un'altra forma di realizzazione, il cancro è il cancro del cervello.

[0103] In un altro esempio, è descritto un metodo di trattamento o di prevenzione di una malattia o di un disturbo modulato da ErbB2, che comprende la somministrazione, a un mammifero che necessita di tale trattamento, di una quantità efficace di una composizione farmaceutica fornita in questa sede. Esempi di tali malattie e disturbi comprendono, ma non in modo limitativo, il cancro.

[0104] Un altro esempio descrive l'impiego di una composizione farmaceutica fornita in questa sede, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento del cancro.

[0105] Un'altra forma di realizzazione fornisce le dispersioni solide descritte in questa sede per l'uso nel trattamento della malattia. In un'ulteriore forma di realizzazione, la malattia è una malattia iperproliferativa. In un'ulteriore forma di realizzazione, la malattia iperproliferativa è il cancro.

[0106] Un'altra forma di realizzazione fornisce le composizioni farmaceutiche descritte in questa sede per l'uso nel trattamento della malattia. In un'ulteriore forma di realizzazione, la malattia è una malattia iperproliferativa. In un'ulteriore forma di realizzazione, la malattia iperproliferativa è il cancro.

ESEMPI

[0107] Gli esempi che seguono vengono inclusi a scopo illustrativo. Tuttavia, si deve comprendere che questi esempi non limitano l'invenzione e intendono solo suggerire un metodo di praticare l'invenzione. Le persone esperte del settore riconosceranno che le reazioni chimiche descritte possono essere facilmente adattate per preparare i composti descritti in questo documento e si ritiene che ci siano metodi alternativi per la preparazione dei composti nell'ambito della presente invenzione. Ad esempio, la sintesi dei composti descritti in questo documento può essere eseguita con successo con modifiche evidenti agli esperti nel settore, *per esempio*, proteggendo in maniera opportuna i gruppi interferenti, utilizzando altri reagenti idonei noti nella tecnica, diversi da quelli descritti e/o effettuando modifiche di routine delle condizioni di reazione. In alternativa, altre reazioni descritte in questo documento o note nell'arte saranno riconosciute come applicabili per la preparazione dei composti descritti in questa sede. Anche gli esperti del settore riconosceranno che le dispersioni e composizioni solide descritte possono essere facilmente adattate per preparare altre dispersioni e composizioni, e si ritiene che ci siano metodi alternativi per preparare le dispersioni e le composizioni, nonché le composizioni alternative, nell'ambito di questa invenzione.

Esempio 1Dispersione solida al 30% utilizzando PVP-VA

[0108] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 30% in peso e PVP-VA utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 100°C ad una velocità di flusso di 22 mL/min, una portata di gas essiccante di 35 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 19,6 g (resa 87,7%) della dispersione solida. I risultati dell'analisi fisico-chimica sono riportati in Tabella 1. La scansione XRPD è mostrata in Figura 1. L'analisi del solvente residuo ha mostrato che la dispersione aveva meno dello 0,5% di THF e nessun MeOH rilevabile.

[0109] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 2. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 63,46 µg/mL e 245,05 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 52,50 µg/mL e 204,12 µg/mL * ora.

Esempio 2Dispersione solida al 30% utilizzando Eudragit

[0110] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 30% in peso e l'Eudragit L100 utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di

ingresso di 100°C ad una velocità di flusso di 22 mL/min, una portata di gas essiccante di 35 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 18,6 g (resa 82,7%) della dispersione solida. I risultati dell'analisi fisico-chimica sono riportati in Tabella 1. La scansione XRPD è mostrata in Figura 1. L'analisi del solvente residuo ha mostrato che la dispersione aveva circa il 4,5% di THF e nessun MeOH rilevabile.

[0111] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 3. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 22,70 µg/mL e 71,06 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 9,26 µg/mL e 35,49 µg/mL * ora.

Esempio 3

Dispersione solida al 30% utilizzando HPMCP

[0112] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 30% in peso e HPMCP H-55 utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 100°C ad una velocità di flusso di 22 mL/min, una portata di gas essiccante di 35 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha fornito 20,3 g (resa 90,3%) della dispersione solida. I risultati dell'analisi fisico-chimica sono riportati in Tabella 1. La scansione XRPD è mostrata in Figura 1. L'analisi del solvente residuo ha mostrato che la dispersione aveva meno dello 0,5% di THF e nessun MeOH rilevabile.

[0113] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La

dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 4. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 25,00 µg/mL e 96,66 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 16,15 µg/mL e 56,81 µg/mL * ora.

Esempio 4

Dispersione solida al 30% utilizzando CAP

[0114] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 30% in peso e il CAP utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 100°C ad una velocità di flusso di 22 mL/min, una portata di gas essiccante di 35 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha fornito 20,0 g (resa 90,4%) della dispersione solida. I risultati dell'analisi fisico-chimica sono riportati in Tabella 1. La scansione XRPD è mostrata in Figura 1. L'analisi del solvente residuo ha mostrato che la dispersione aveva meno dello 0,5% di THF e nessun MeOH rilevabile.

[0115] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 5. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 11,62 µg/mL e 36,69 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 5,64 µg/mL e 20,58 µg/mL * ora.

Esempio 5

Dispersione solida al 30% utilizzando HPMCAS

[0116] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 30% in peso e HPMCAS di Grado M utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 163,19 mg (resa 48,3%) della dispersione solida. I risultati dell'analisi fisico-chimica sono riportati in Tabella 1. La scansione XRPD è mostrata in Figura 1. L'analisi del solvente residuo ha mostrato che la dispersione aveva meno dello 0,5% di THF e nessun MeOH rilevabile.

[0117] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 6. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 19,04 µg/mL e 68,09 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 13,50 µg/mL e 51,74 µg/mL * ora.

Tabella 1

Esempio	Polimero	API: Polimero	HPLC (area%)	Tg (°C)	TGA Perdita peso (%)	% THF (p/p)	Igroscopicità (% p cambiamento all'80% di UR)
RIF			99,39		4,9		<15
1	PVP-VA	3:7	99,45	117	2,3	0,5	14,4
2	Eudragit L100	3:7	98,63	116	5,9	4,5	7,5
3	HPMCP H-55	3:7	97,30	149	1,7	0,3	7,5
4	CAP	3:7	95,45	179	1,9	0,5	7,8
5	HPMCAS	3:7		113	NA	NA	NA

Esempio 6Dispersione solida al 60% utilizzando PVP-VA

[0118] È stata preparata una dispersione solida contenente l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 60% in peso e PVP-VA utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 135,0 mg (resa 88,2%) della dispersione solida. La scansione XRPD è mostrata in Figura 7.

[0119] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 8. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 34,80 µg/mL e 133,76 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 21,88 µg/mL e 84,43 µg/mL * ora.

Esempio 7Dispersione solida al 60% utilizzando Eudragit

[0120] È stata preparata una dispersione solida contenente l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 60% in peso e l'Eudragit L100 utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a

40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 88,1 mg (resa 52,4%) della dispersione solida. La scansione XRPD è mostrata in Figura 7.

[0121] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 9. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 26,82 µg/mL e 84,49 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 9,85 µg/mL e 34,89 µg/mL * ora.

Esempio 8

Dispersione solida al 60% utilizzando HPMCP

[0122] È stata preparata una dispersione solida contenente l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 60% in peso e HPMCP H-55 utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 98,0 mg (resa 58,0%) della dispersione solida. La scansione XRPD è mostrata in Figura 7.

[0123] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 10. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 32,21 µg/mL e 38,28 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 9,96 µg/mL e 38,28 µg/mL * ora.

Esempio 9Dispersione solida al 60% utilizzando CAP

[0124] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 60% in peso e il CAP utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 74,9 mg (resa 44,6%) della dispersione solida. La scansione XRPD è mostrata in Figura 7.

[0125] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 11. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 51,98 µg/mL e 144,91 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 15,07 µg/mL e 59,69 µg/mL * ora.

Esempio 10Dispersione solida al 60% utilizzando HPMCAS

[0126] È stata preparata una dispersione solida contenente l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 60% in peso e HPMCAS di Grado M utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 5%, una temperatura di ingresso di 80°C ad una velocità di flusso di 35 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione

è stata fatta a 40°C sotto vuoto per circa 16 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 113,3 mg (resa 67,2%) della dispersione solida. La scansione XRPD è mostrata in Figura 7.

[0127] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. La dispersione solida è stata sospesa in H₂O e aggiunta direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. I risultati sono in Figura 12. La C_{max} e l'AUC per la specie totale di farmaco (colloidale + libero) sono state, rispettivamente, 26,45 µg/mL e 96,21 µg/mL * ora. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 10,96 µg/mL e 42,83 µg/mL * ora.

Esempio 11

Dispersione solida al 50% utilizzando PVP-VA

[0128] È stata preparata una dispersione solida contenente l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina al 50% in peso e PVP-VA utilizzando un mini essiccatore a spruzzo Buchi B-290. La dispersione solida è stata essiccata a spruzzo da un sistema di solvente MeOH:THF (1:3), una concentrazione di soluzione spray al 3,9%, una temperatura di ingresso di 100°C ad una velocità di flusso di 30 mL/min, una portata di gas essiccante di 40 m³/ora, una pressione dell'ugello di 80 psig, un flusso gas dell'ugello di 0,66 m³/ora e un tipo di ugello da 1,5 mm. L'essiccazione secondaria della dispersione è stata fatta a 50°C sotto vuoto per circa 72 ore. L'essiccazione a spruzzo ha prodotto 28,7 g (resa 72,7%) della dispersione solida.

Esempio 12 (esempio di riferimento)

*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)chinazoline-4,6-diammine base libera emi-etanolato

[0129] Passaggio 1: L'(*E*)-*N'*-(2-ciano-4-(3-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)tioureido)fenil)*N,N*-dimetilformimidamide è stato accoppiato con la 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenilina in isopropil acetato:acido acetico (65:35 v/v) a 45°C per ottenere l'1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-

metilfenil)ammino)chinazolin-6-il)-3-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)tiourea (91%).

[0130] Passaggio 2: L'1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)ammino)chinazolin-6-il)-3-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)tiourea è stata agitata in tetraidrofurano, in condizioni basiche (NaOH 2,5 N), e successivamente è stato aggiunto *p*-toluensolfonil cloruro. È stata caricata acqua per produrre l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina (96%) come miscela di polimorfi (generalmente una miscela contenente uno o più tra la Forma A, la Forma G emi-THF, la Forma G mono-THF, la Forma M o la Forma P).

[0131] Passaggio 3: L'N4-(4-([1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina del passaggio 2 è stata triturrata in etanolo a più di 65°C per fornire l'N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina Forma B Etanolo (89%).

[0132] Le scansioni XRPD dell'emi-etanolato cristallino (Forma B etanolo) sono mostrate nelle Figure 1 e 7.

[0133] Il test di dissoluzione è stato eseguito ad un pH di 6,5 in tampone fosfato. I cristalli sono stati sospesi in H₂O e aggiunti direttamente alla soluzione tampone a 37°C. Il profilo di dissoluzione è stato raccolto per un periodo di circa 240 minuti. La C_{max} e l'AUC per la specie di farmaco libero erano, rispettivamente, 0,44 µg/mL e 5,49 µg/mL * ora.

Esempio 13

Composizione farmaceutica 1

[0134] Le compresse contenenti le dispersioni solide di uno qualsiasi degli Esempi da 1 a 11 possono essere preparate in un modo convenzionale che comprende:

Funzione	Ingrediente	% di miscela
API	Dispersione solida come preparata nell'Esempio 11	50
Disintegrante	Crospovidone - Polyplasdone®	6

Osmogeno	NaCl	5
Osmogeno	KCl	5
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25
Extragranulare		
Legante/Diluente	Cellulosa microcristallina - Avicel®	19,25
Osmogeno	NaCl	4,625
Osmogeno	KCl	4,625
Disintegrante	Polyplasdone	4
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25

[0135] In una preparazione, le compresse sono state realizzate usando OPADRY II 85F92727 al 3% in peso come rivestimento della compressa. Le compresse contenevano 150 mg di API.

Esempio 14

Composizione farmaceutica 2

[0136] Le compresse contenenti le dispersioni solide di uno qualsiasi degli Esempi da 1 a 11 possono essere preparate in un modo convenzionale che comprende:

Funzione	Ingrediente	% di miscela
API	Dispersione solida come preparata nell'Esempio 11	50
Disintegrante	Crospovidone - Polyplasdone®	6
Disintegrante	NaHCO ₃	3
Osmogeno	NaCl	5
Osmogeno	KCl	5
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25
Extragranulare		
Legante/Diluente	Cellulosa microcristallina - Avicel®	16,25
Osmogeno	NaCl	4,625
Osmogeno	KCl	4,625
Disintegrante	Polyplasdone	4
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25

[0137] In una preparazione, le compresse sono state realizzate usando OPADRY II 85F92727 al 3% in peso come rivestimento della compressa. Le compresse contenevano 150 mg di API.

Esempio 15Composizione farmaceutica 3

[0138] Le compresse contenenti le dispersioni solide di uno qualsiasi degli Esempi da 1 a 11 possono essere preparate in un modo convenzionale che comprende:

Funzione	Ingrediente	% di miscela
API	Dispersione solida come preparata nell'Esempio 11	50
Disintegrante	Crospovidone - Polyplasdone®	6
Osmogeno	NaCl	10,625
Osmogeno	KCl	10,625
Riempitivo	Lattosio	21,25
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25
Extragranulare		
Glidante	Biossido di silicio colloidale	0,5
Lubrificante	Magnesio stearato	0,25

[0139] In una preparazione, le compresse sono state realizzate usando OPADRY II 85F92727 al 3% in peso come rivestimento della compressa. Le compresse contenevano 150 mg di API.

Esempio 16Composizione farmaceutica di riferimento - Polvere-in-Capsula

[0140] Viene preparata una composizione PIC contenente 25 mg o 100 mg di *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina come preparata nell'Esempio 12. La composizione PIC è stata preparata in capsule rigide opache di gelatina bianca di dimensioni 00.

[0141] È stato effettuato un test di dissoluzione di confronto paragonando la composizione PIC di cristalli di emi-etanolato dell'Esempio 16 con la compressa a dispersione solida al 50% di PVP-VA (Esempio 11) dell'Esempio 13 in 900 mL di tampone citrato 10 mM a 37°C e un pH di 4,5, utilizzando l'USP Apparatus II a 75 rpm. I risultati sono mostrati in Figura 13.

Esempio 17Analisi di stabilità

[0142] È stata completata un'analisi di stabilità delle dispersioni essiccate a spruzzo, a 40°C, 75% di umidità relativa in condizioni aperte, in flaconi di vetro, per un periodo di 8 giorni. I risultati sono riportati in TABELLA 2.

TABELLA 2

Tempo	Area HPLC%			
	Esempio 1	Esempio 2	Esempio 3	Esempio 4
Standard	99,39	99,39	99,39	99,39
Come da ricevuto	99,45	98,63	97,30	95,45
4 giorni	99,21	96,10	93,03	90,89
8 giorni	99,35	93,16	86,63	87,15

[0143] La principale degradazione osservata era l'impurezza di carbammato, probabilmente dovuta alla natura acida di alcuni di questi polimeri. L'analisi XRPD nel corso dello studio non ha mostrato alcuna evidenza di cristallizzazione per nessuna dispersione solida degli Esempi 1-4.

Esempio 18

Farmacocinetica *in vivo* in Beagles

[0144] La dispersione solida dell'Esempio 1 è stata testata contro una formulazione in sospensione cristallina ($d(v, 0,9) = 3,0 \mu\text{m}$) dell'Esempio 12 in condizioni di digiuno normale, e anche con pre-trattamento utilizzando pentagastrina o famotidina. La dispersione solida dell'Esempio 1 è stata preparata come sospensione in acqua e somministrata per via orale. La sospensione micronizzata dell'Esempio 12 è stata preparata come sospensione con SyrSpend® SF Dry ricostituita con acqua e somministrata per via orale. Per ridurre la variabilità, i beagles sono stati incrociati tra pentagastrina e famotidina dopo un periodo di lavaggio di 5 giorni. La pentagastrina è un modificatore del pH per modificare il pH gastrico tra circa 2 e 3 e la famotidina è un modificatore del pH per modificare il pH gastrico tra circa 5 e 7,5 (Zhou, Rong, et al. "pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model." Pharm. Res. Vol. 22, N. 2 (Feb. 2005): pagine 188-192). C'erano quattro beagles per gruppo. Il gruppo A ha ricevuto il pre-trattamento con

pentagastrina, la sospensione micronizzata dell'Esempio 12, seguita da un periodo di lavaggio a 5 giorni, poi il pre-trattamento con famotidina e, infine, la sospensione micronizzata dell'Esempio 12. Il gruppo B ha ricevuto il pre-trattamento con pentagastrina, la dispersione solida dell'Esempio 1, seguita da un periodo di lavaggio di 5 giorni, poi il pre-trattamento con famotidina e, infine, la dispersione solida dell'Esempio 1. Il gruppo C ha ricevuto la sospensione micronizzata dell'Esempio 12, seguita da un periodo di lavaggio di 5 giorni e infine dalla dispersione solida dell'Esempio 1. I risultati sono riportati in TABELLA 3.

TABELLA 3

Pretrattamento	Formulazione di dosaggio	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{ora}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Nessuno	Sospensione micronizzata dell'Esempio 12	7,43 \pm 1,77	1,88 \pm 0,35
	Dispersione solida dell'Esempio 1	10,0 \pm 2,7	2,29 \pm 0,54
Pentagastrina 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Sospensione micronizzata dell'Esempio 12	17,2 \pm 2,7	3,29 \pm 0,13
	Dispersione solida dell'Esempio 1	13,0 \pm 3,6	3,12 \pm 0,62
Famotidina 40 mg/kg	Sospensione micronizzata dell'Esempio 12	1,74 \pm 0,39	0,514 \pm 0,092
	Dispersione solida dell'Esempio 1	6,32 \pm 2,88	1,45 \pm 0,54

[0145] Resta inteso che le forme di realizzazione enumerate non sono intese a limitare l'invenzione a tali forme di realizzazione. Al contrario, l'invenzione intende coprire tutte le alternative, le modifiche e gli equivalenti, che possono essere inclusi nell'ambito della presente invenzione come definita dalle rivendicazioni. Pertanto, la precedente descrizione è considerata unicamente illustrativa dell'invenzione come rivendicata.

[0146] Le parole "comprendono", "che comprende", "includono", "tra cui/includendo" e "include", quando utilizzate in questa descrizione particolareggiata e nelle rivendicazioni che seguono, sono destinati ad indicare la presenza di caratteristiche dichiarate, numeri interi, componenti o passaggi, ma non precludono la presenza o l'aggiunta di una o più altre caratteristiche, numeri interi, componenti, passaggi, o gruppi.

RIVENDICAZIONI

1. Dispersione solida che comprende l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina e un polimero di dispersione.
2. Dispersione solida della Rivendicazione 1, che comprende l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolina-4,6-diammina amorfa.
3. Dispersione solida delle Rivendicazioni 1 o 2, in cui il polimero di dispersione è selezionato tra polimeri e copolimeri vinilici, PVP-VA, alcol polivinilici, copolimeri di polivinil alcol polivinil acetato, PVP, copolimeri di acrilato e metacrilato, copolimero dell'acido metilacrilico e metilmetacrilato, copolimeri di polietilene polivinil alcol, copolimeri a bocca di poliossietilene-poliossipropilene, copolimeri ad innesto costituiti da polietilenglicole, polivinil caprolattame e polivinil acetato, polimeri cellulosici quali idrossipropil metil cellulosa acetato, idrossipropil metil cellulosa, idrossipropil cellulosa, metil cellulosa, idrossietil metil cellulosa, idrossietil cellulosa, idrossietil cellulosa acetato, e idrossietil etil cellulosa, idrossipropil metil cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa ftalato, carbossimetil etil cellulosa, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato succinato, idrossipropil metil cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, idrossipropil metil cellulosa acetato trimellitato, e carbossimetilcellulosa acetato butirrato.
4. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è l'acido metilacrilico/il copolimero di metil metacrilato.
5. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è idrossipropil metil cellulosa ftalato.
6. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è la cellulosa acetato ftalato.
7. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è selezionato tra il copolimero di vinilpirrolidina/vinilacetato e

idrossipropil metil cellulosa, o loro miscele.

8. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è il copolimero vinilpirrolidina/vinilacetato.

9. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui il polimero di dispersione è l'idrossipropil metil cellulosa.

10. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 9, in cui l'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina è presente in una quantità tra circa lo 0,1% e circa il 50% in peso rispetto al polimero di dispersione.

11. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 10, in cui almeno l'80% dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina è in forma amorfa.

12. Dispersione solida della Rivendicazione 11, in cui almeno il 95% dell'*N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina è in forma amorfa.

13. Composizione farmaceutica che comprende una dispersione solida secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 12 e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

14. Composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 13, in cui la composizione è una compressa.

15. Composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 13 che comprende:

(a) da circa l'1 a circa il 70% in peso della dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 12;

(b) da circa lo 0,1 al 20% in peso di un disintegrante;

(c) da circa lo 0,1 al 25% in peso di un osmogeno;

(d) da circa lo 0,1 al 10% in peso di un glidante;

(e) da circa lo 0,1 al 10% in peso di un lubrificante; e

(f) da circa lo 0,1 al 25% in peso di un legante.

16. Composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 13 che comprende:
- (a) N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilossi)-3-metilfenil) -N6-(4,4-dimetil-4,5-diidroossazol-2-il)-chinazolin-4,6-diammina; e
 - (b) bicarbonato di sodio.
17. Composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 16 che comprende:
- (a) da circa l'1 a circa il 70% in peso della dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 12; e
 - (b) da circa lo 0,1 a circa il 30% in peso di bicarbonato di sodio.
18. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 13 a 17, in cui la dispersione solida è tra circa il 25 e circa il 60% in peso.
19. Dispersione solida di una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 18 da impiegare nel trattamento di una malattia.
20. Dispersione solida per l'impiego secondo la Rivendicazione 19, in cui la malattia è il cancro.
21. Dispersione solida per l'uso della Rivendicazione 20, in cui il cancro è selezionato tra cancro al seno, gastrico, biliare, del colon-retto, del polmone, cancro non a piccole cellule, cancro del pancreas, della testa e del collo, ovarico, uterino e al cervello.
22. Dispersione solida per l'impiego delle Rivendicazioni 20 o 21, in cui il cancro è ErbB2 positivo.

Dogana, 25/10/2017

In fede

Il Mandatario


Ing. Marco Montebelli

USBM CPI 001

TRADUZIONE DELLE FIGURE

FIGURA 1, 7

Crystalline hemi-ethanolate

Emi-etanolato cristallino

Ln (Counts)

Ln (conteggi)

2 Theta Scale

Scala 2 Theta

FIGURA 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12

Concentration (ug/mL)

Concentrazione (ug/mL)

Time (min.)

Tempo (minuti)

Total

Totale

Free Drug

Farmaco libero

Free Drug Fit

Adattamento Farmaco libero

FIGURA 13

% Dissolved

% Disciolto

Time (minutes)

Tempo (minuti)

Tablet

O014.D1.SM.6E


Ing. Marco MONTEBELLI
USBM CPI 001

Compressa

·Crystalline PIC

PIC cristallina


Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

Crystalline hemi-ethanolate

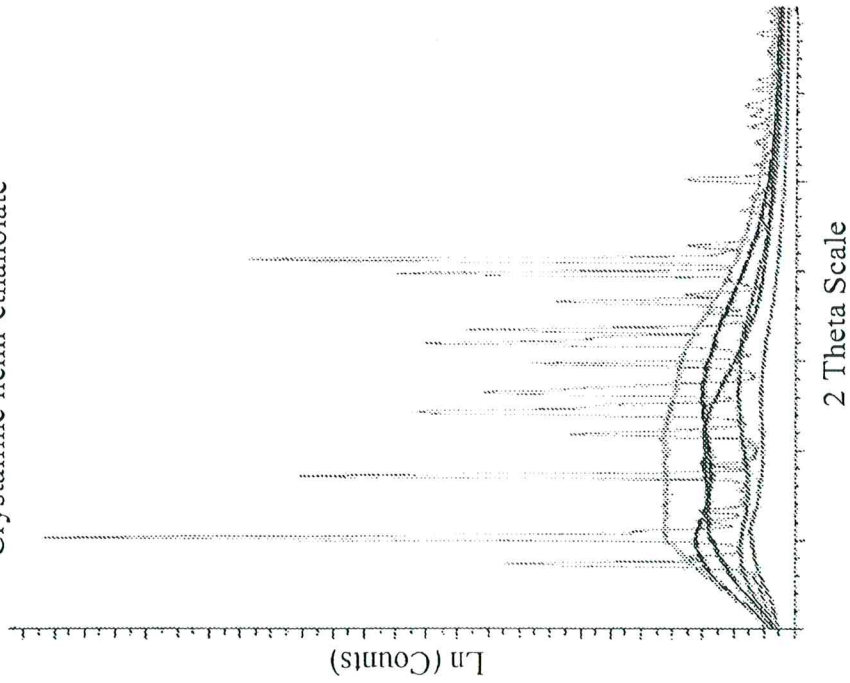
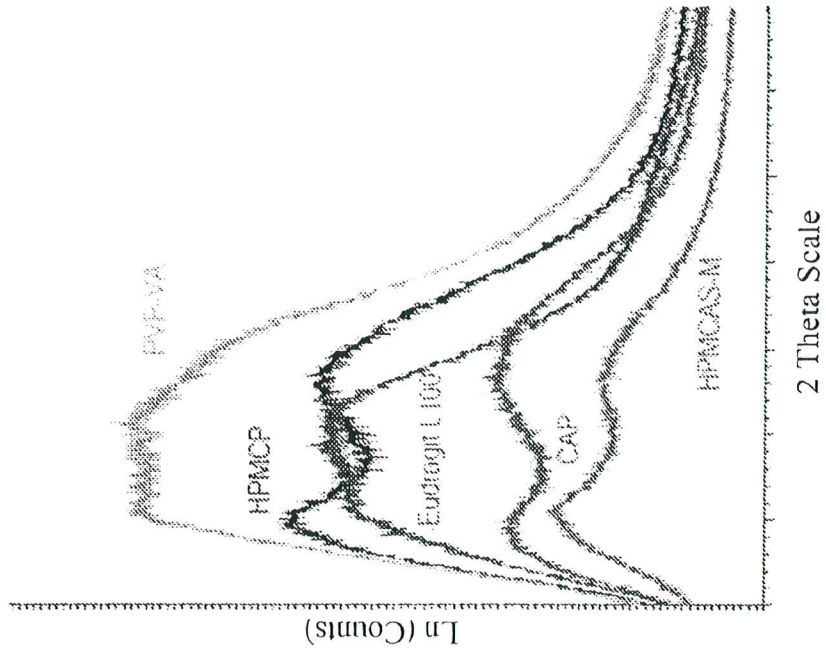


FIG. 1



marcomontebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

30% ARRY-380:PVP-VA

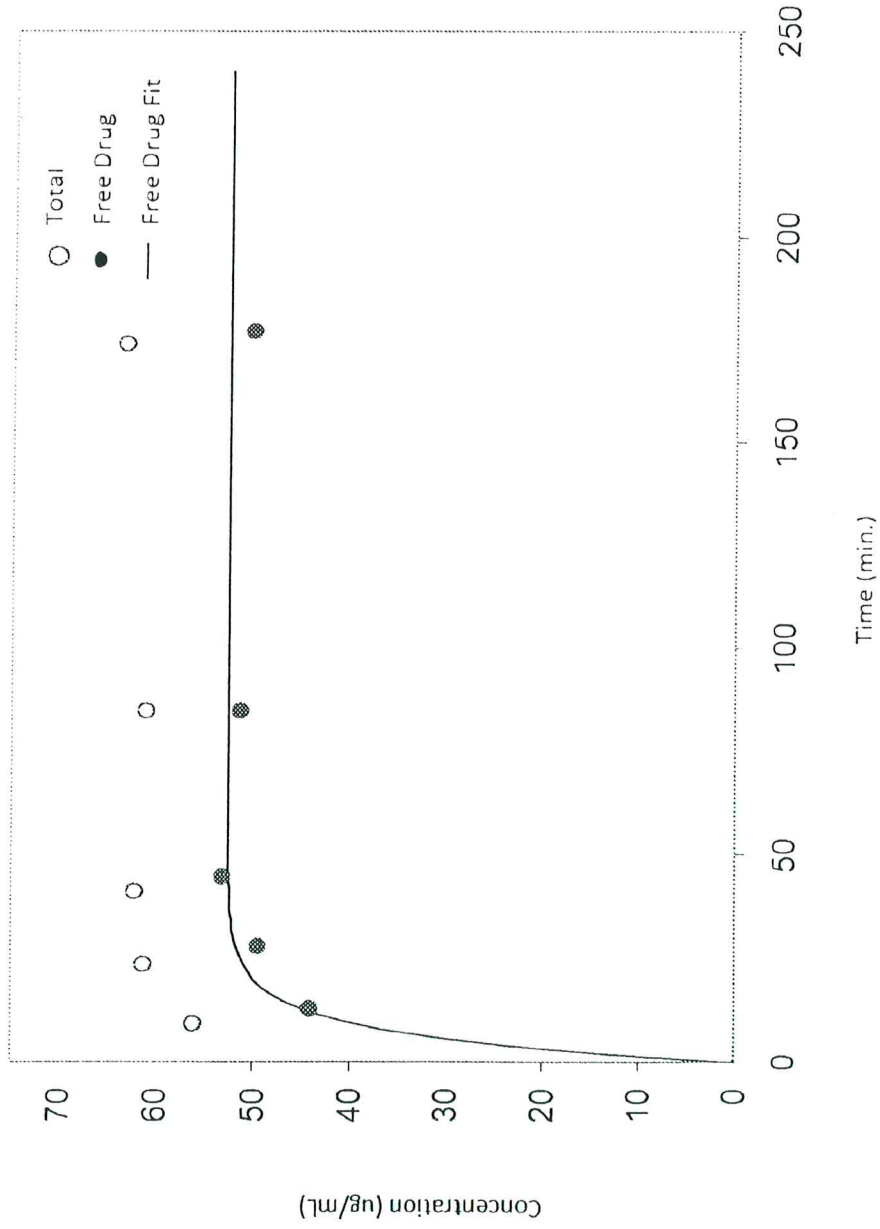


FIG. 2

30% ARRY-380:Eudragit L100

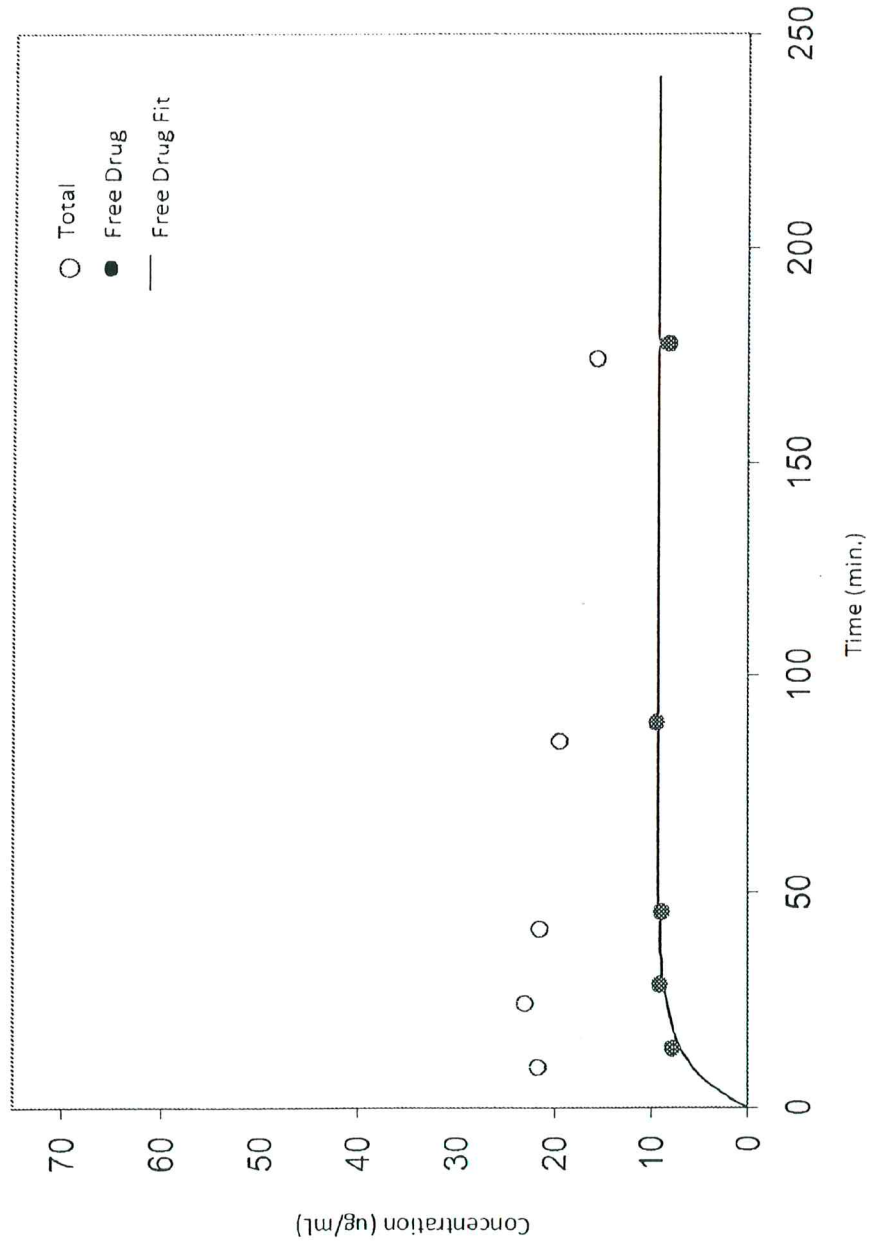


FIG. 3

30% ARRY-380:HPMCP

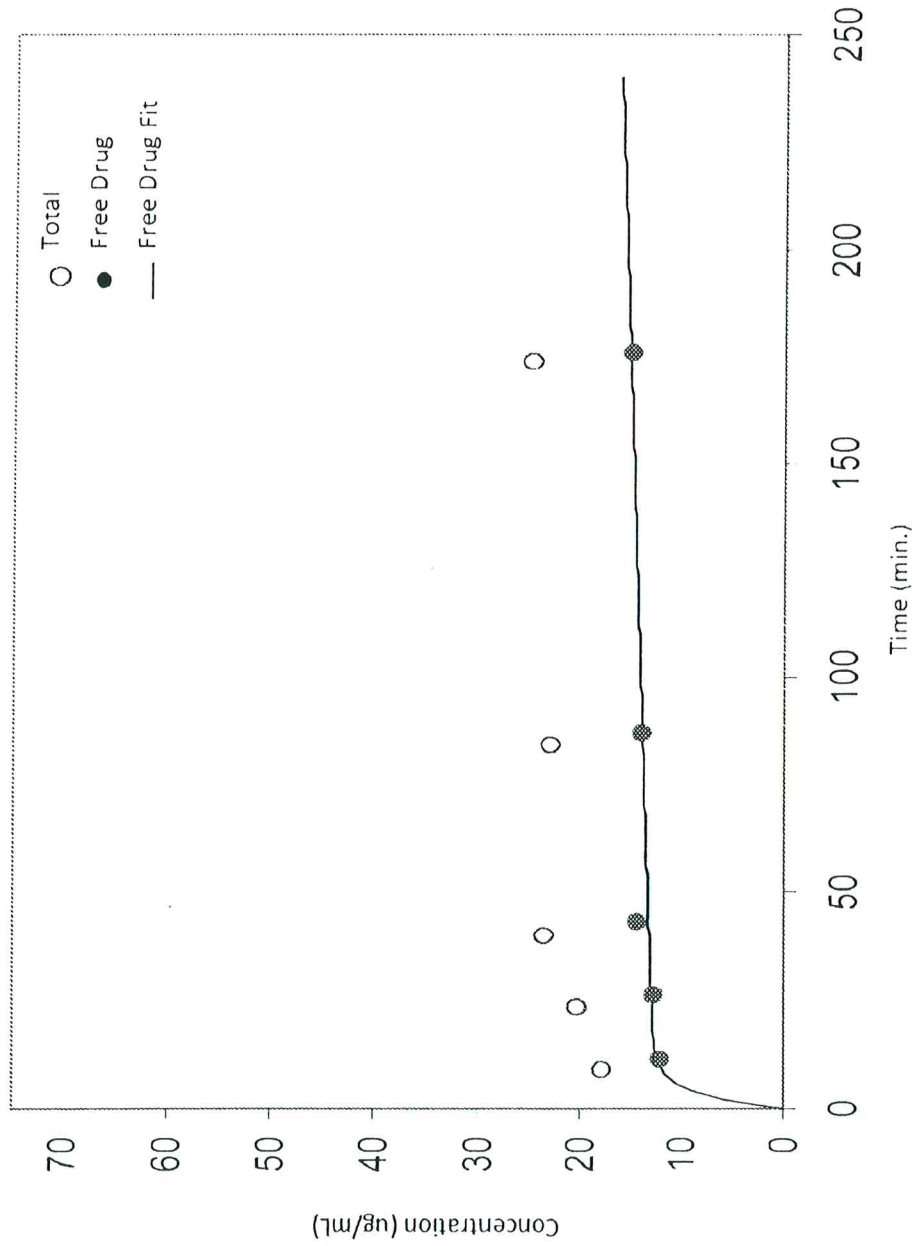


FIG. 4

30% ARRY-380:CAP

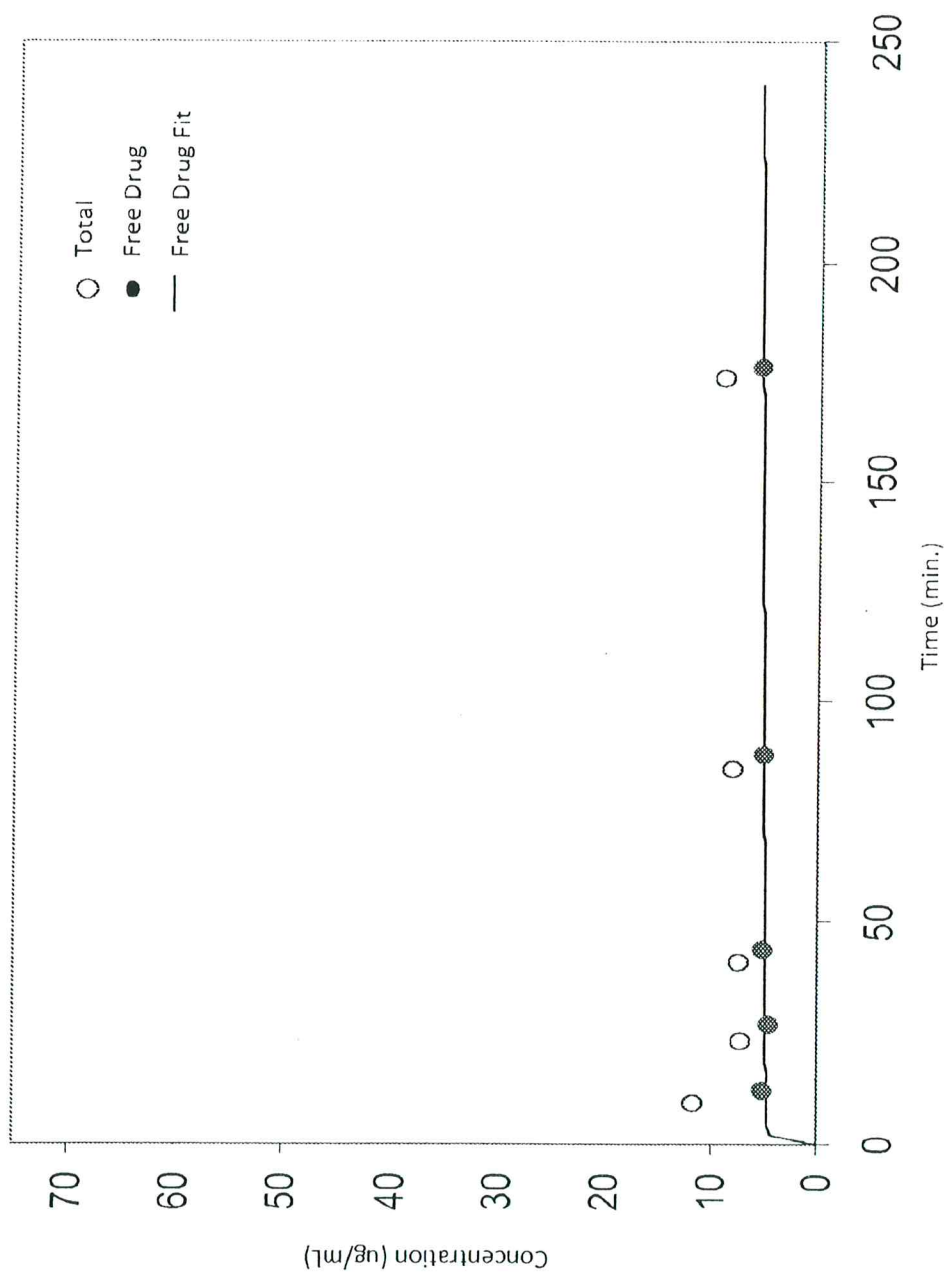


FIG. 5

Luca Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

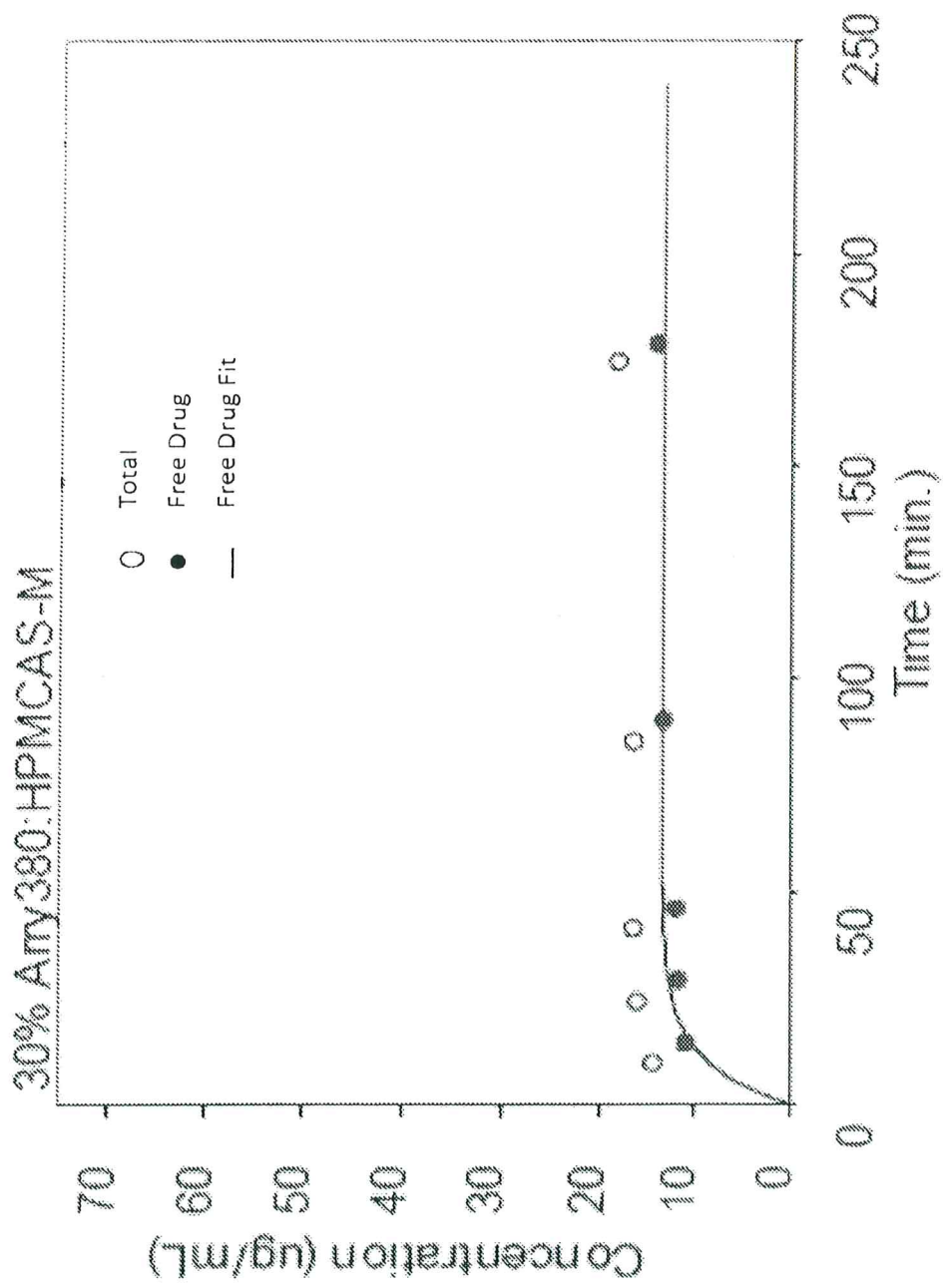


FIG. 6

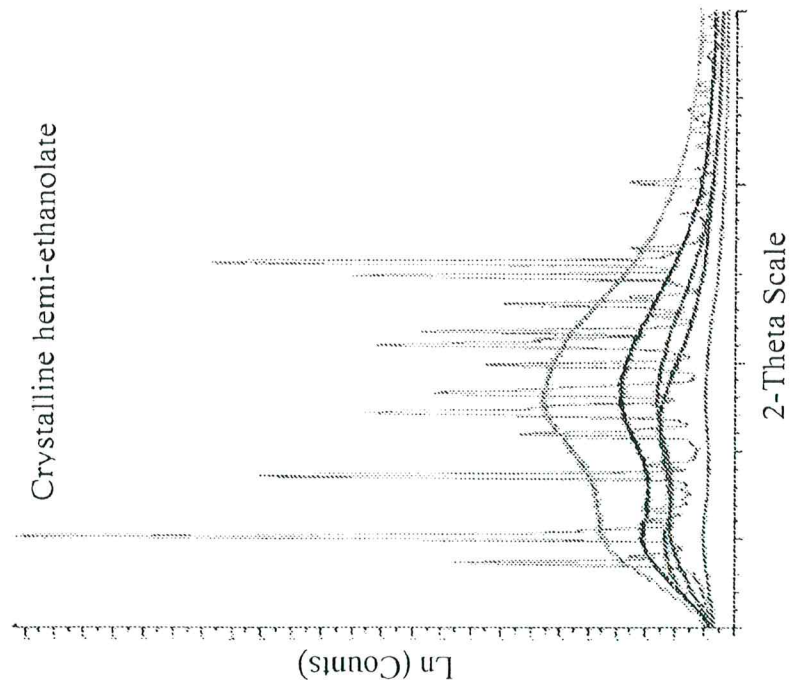
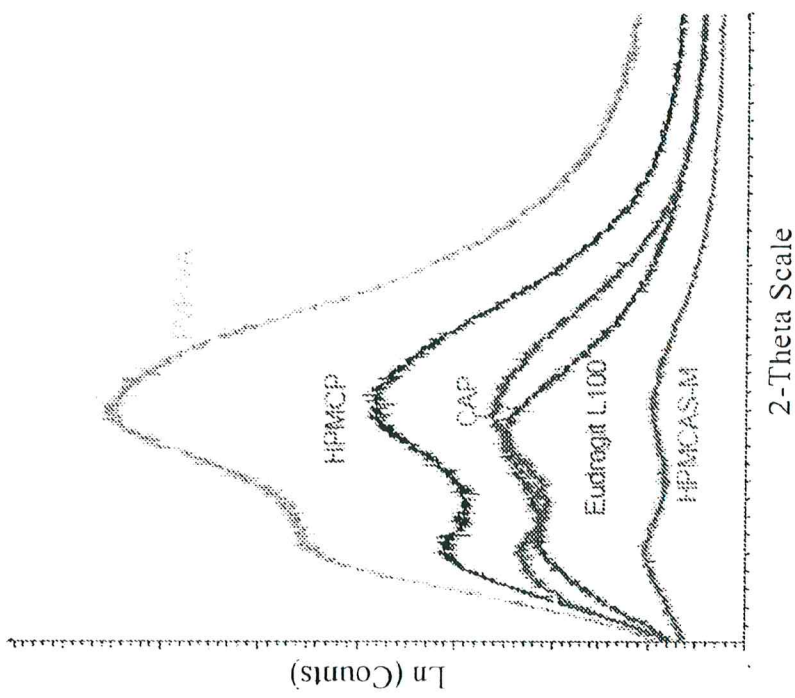


FIG. 7

60% Amy380:PVP-VA

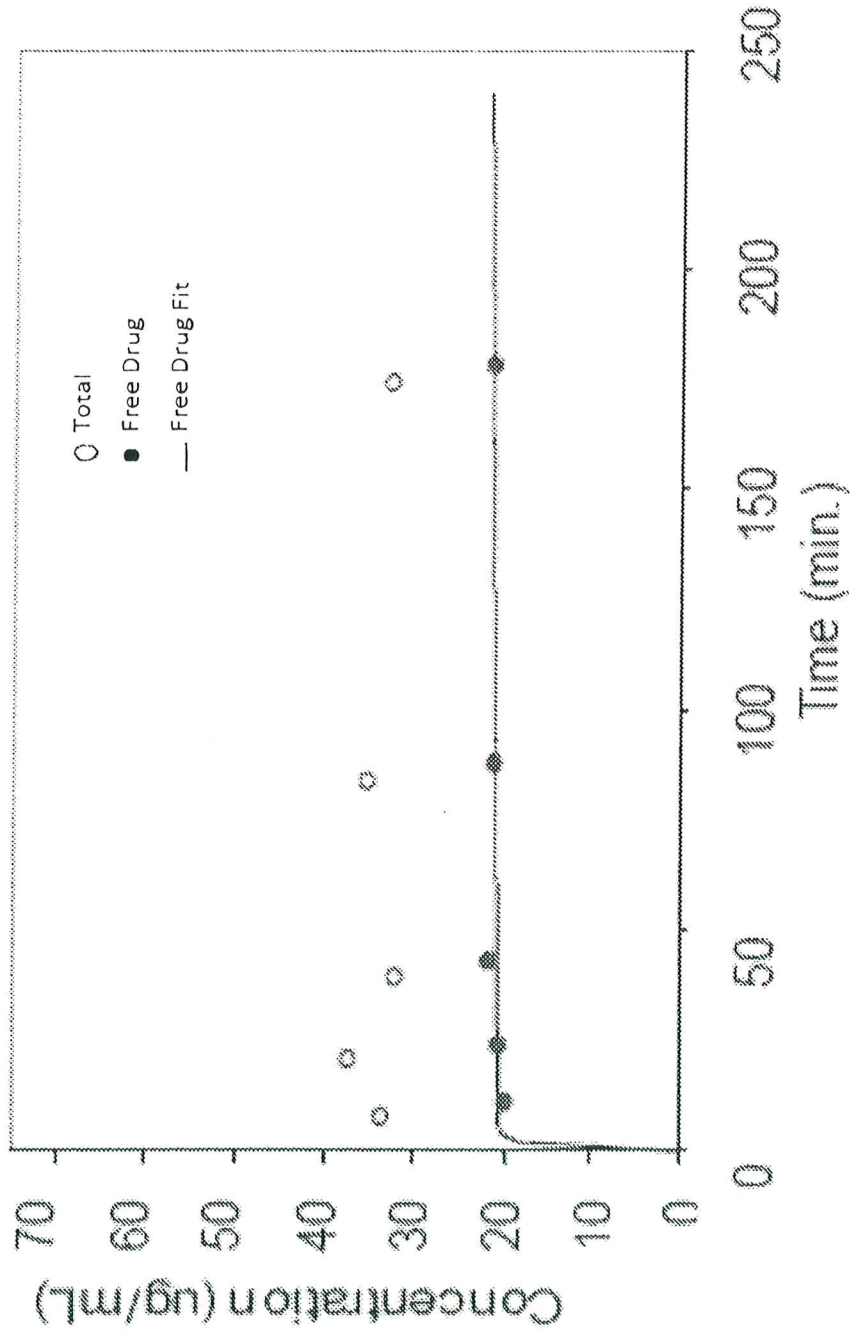


FIG. 8

60% Arry380: Eudragit L100

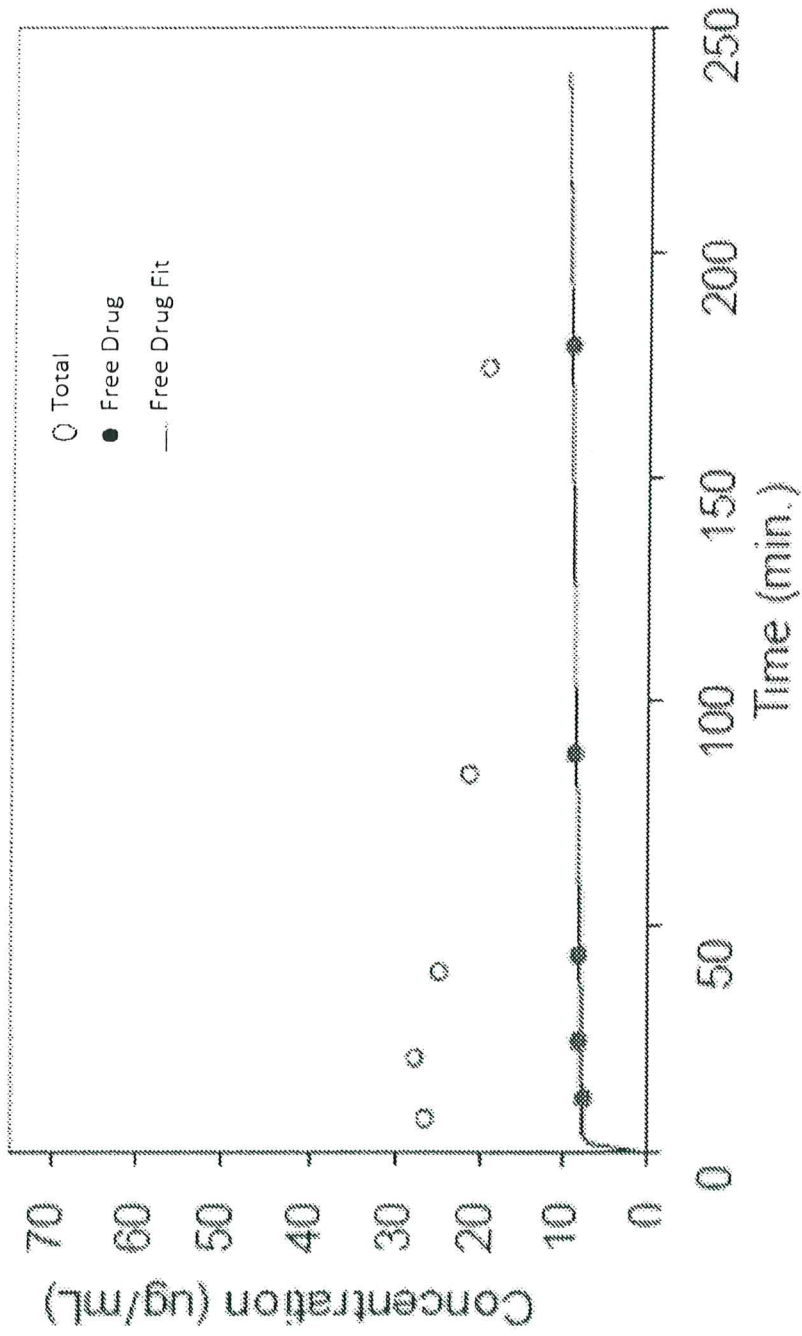


FIG. 9

Marcantonelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

60% Amy380:HPMCP H-55

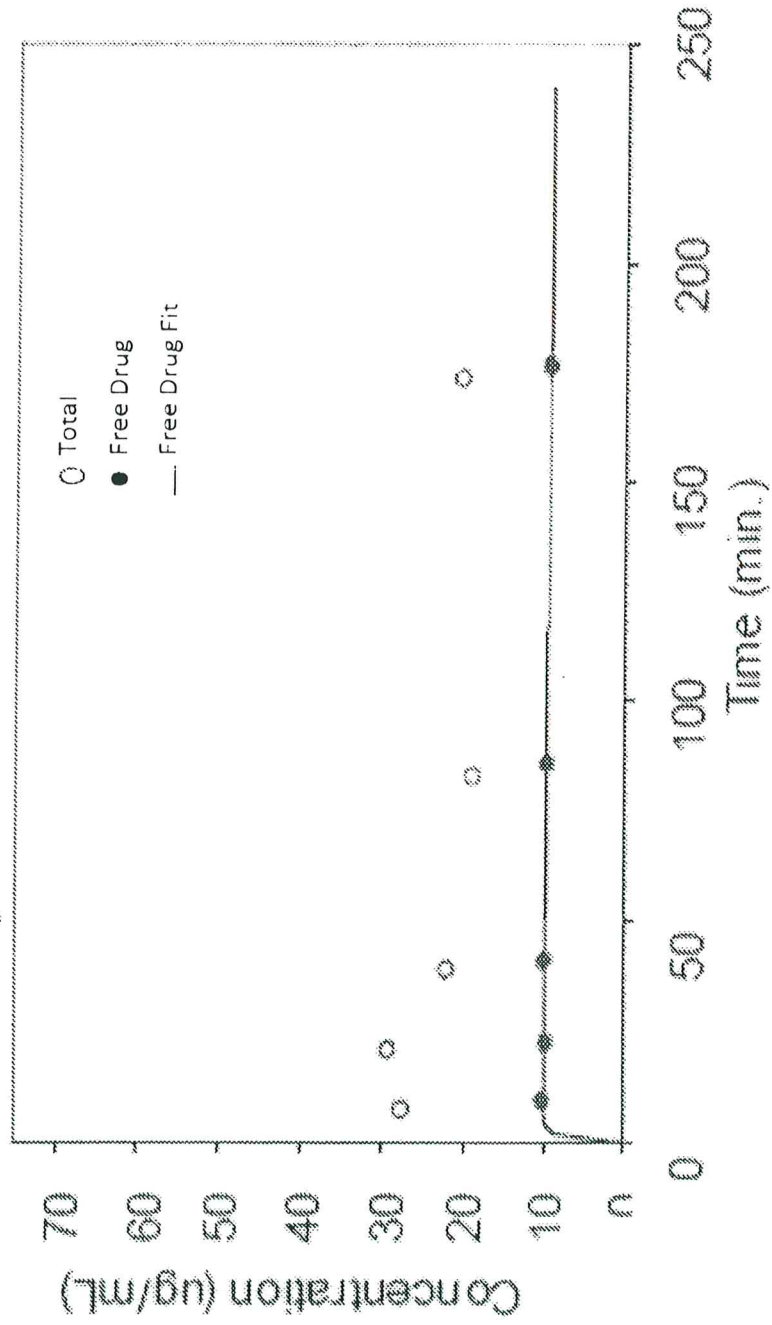


FIG. 10

60% Amy380.CAP

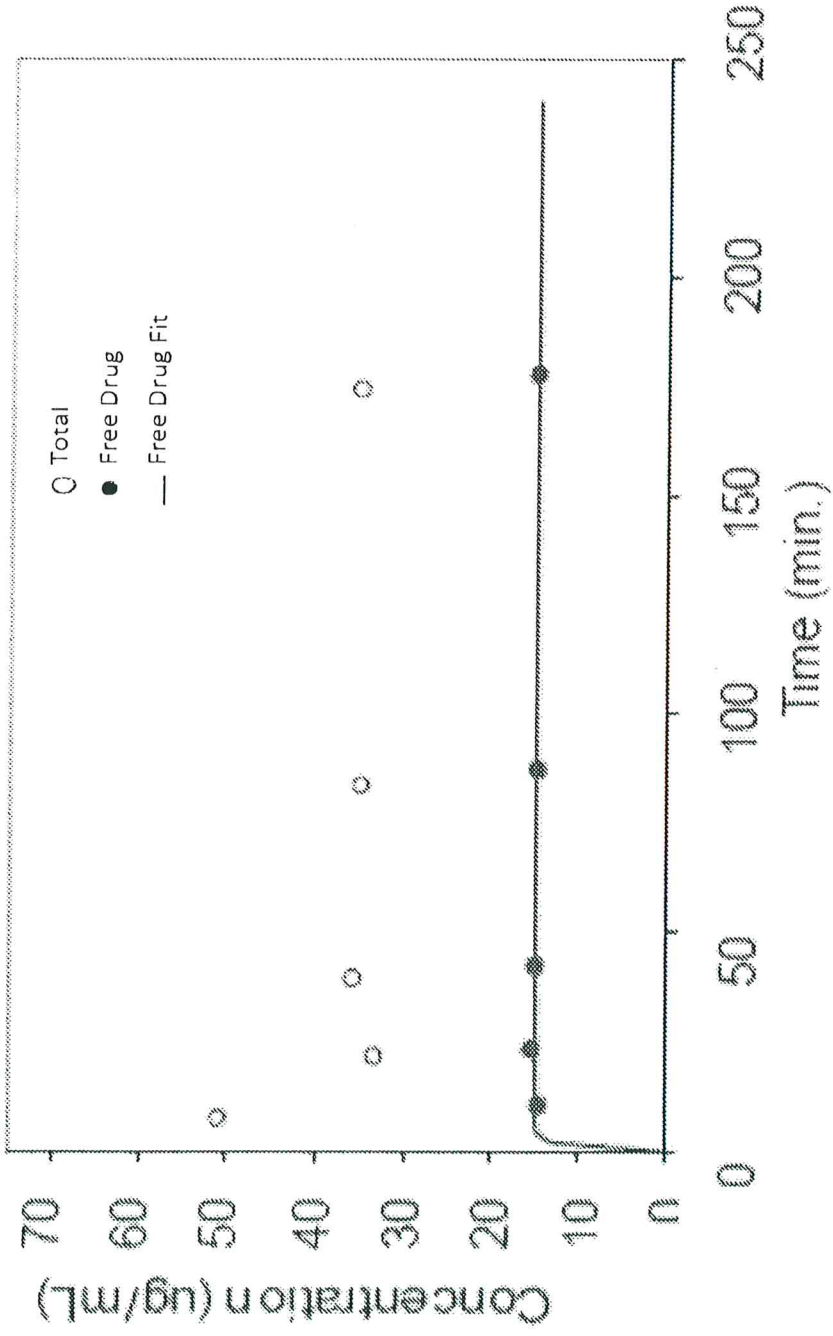


FIG. 11

60% Amy 380:HPMCAS-M

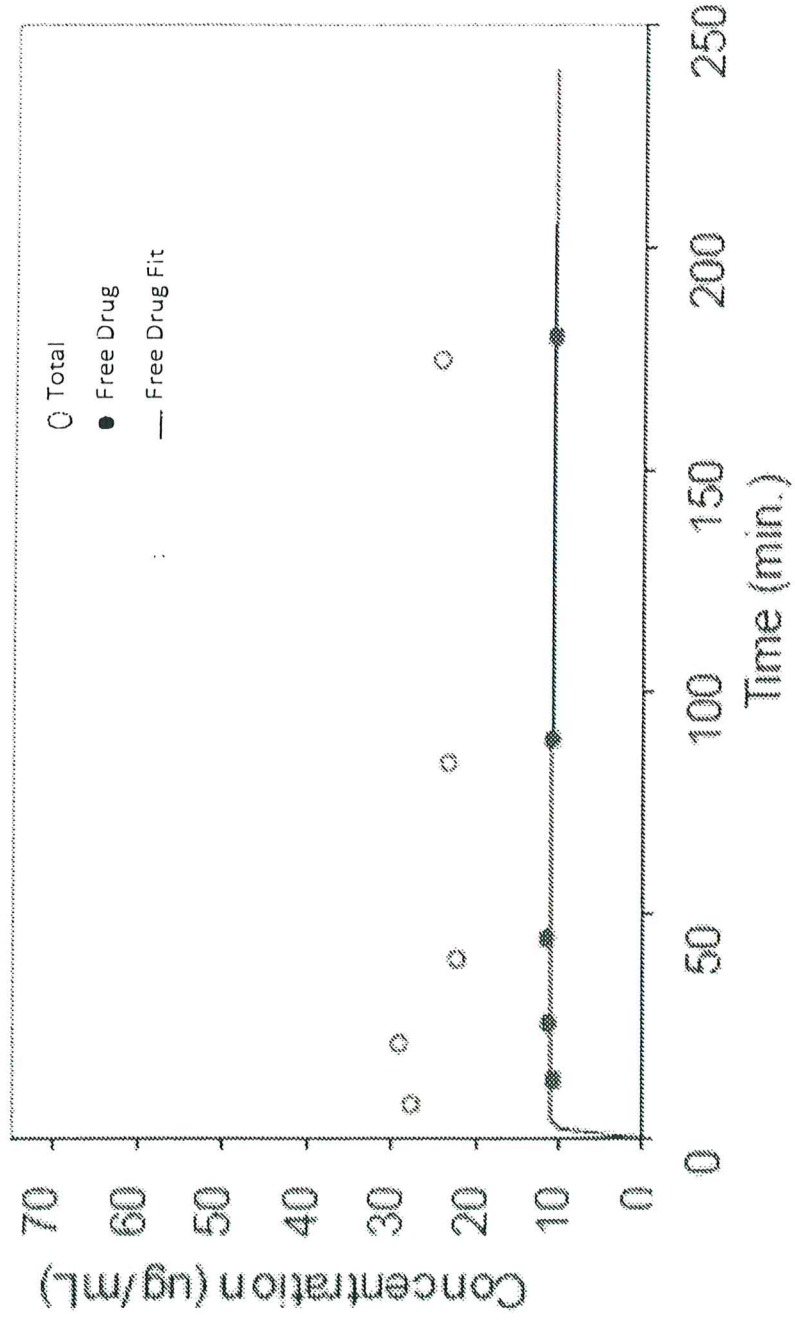
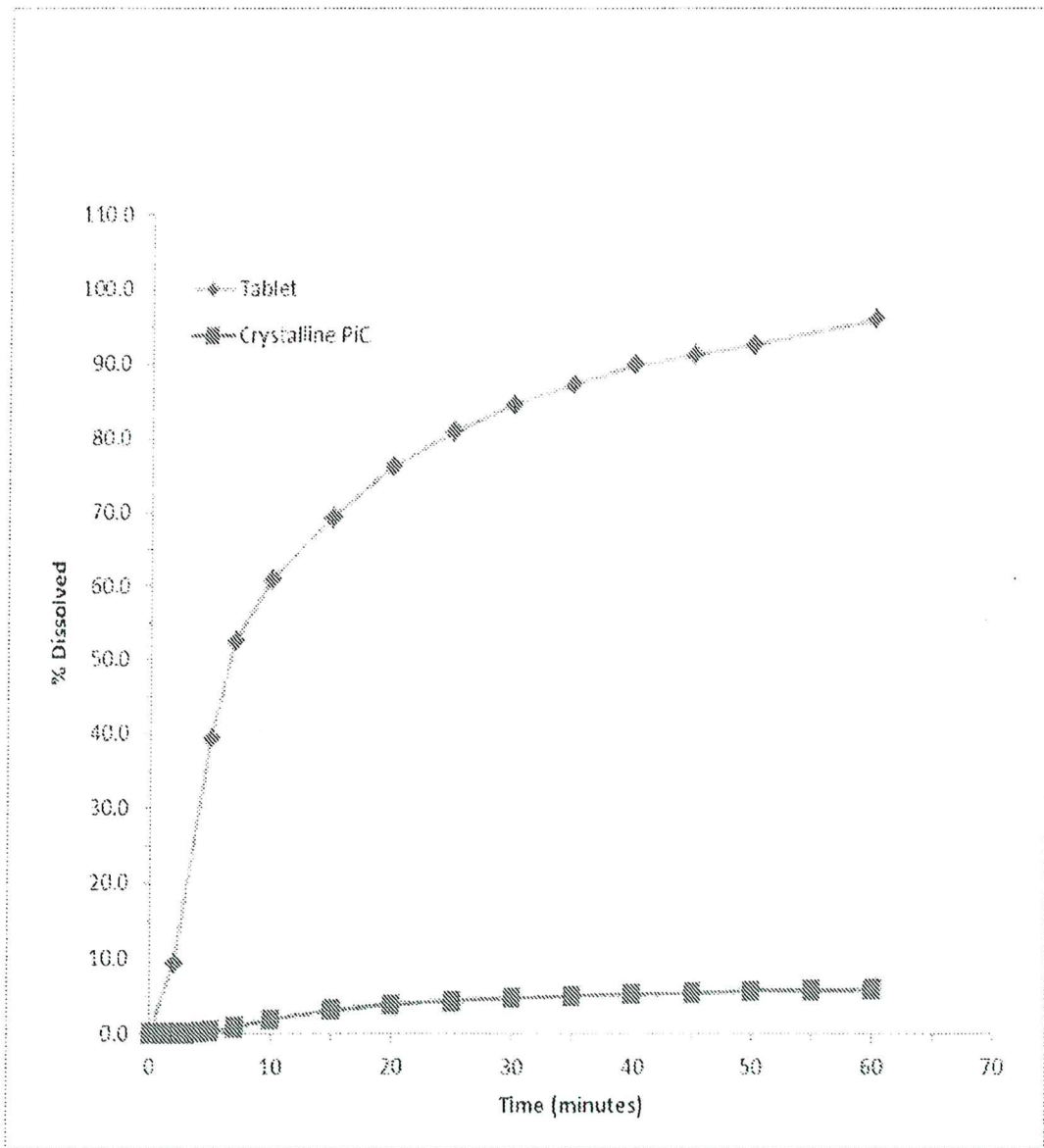


FIG. 12

FIG. 13



Marco Montebelli
Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001