

SIB EI51318R

P067635SM:DJW/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 14735770.1, pubblicazione n° 3003284

a nome di Fibrogen, Inc.

di 409 Illinois Street, San Francisco, California 94158, U.S.A

“FORMULAZIONI FARMACEUTICHE DI UN INIBITORE DI HIF-IDROSSILASI“

Descrizione

FONDAMENTO

La presente invenzione riguarda in generale formulazioni farmaceutiche di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

L'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (nel presente documento altrimenti denominato Composto A) è un potente inibitore del fattore inducibile da ipossia (HIF) prolil-idrossilasi, come descritto nel brevetto statunitense n°7,323,475. Gli inibitori di HIF-prolil idrossilasi sono utili per aumentare la stabilità e/o l'attività dell'HIF, e utili, tra le altre cose, per trattare e prevenire disturbi associati all'HIF, tra cui anemia e disturbi associati a ischemia e ipossia.

Recentemente è stato scoperto che il Composto A subisce una decomposizione dopo l'esposizione alla luce. Fino a questo momento non sono ancora state divulgate formulazioni farmaceutiche del Composto A che conferiscano la fotostabilità necessaria del composto.

SOMMARIO

La presente divulgazione soddisfa l'esigenza di conferire fotostabilità al Composto A e ad altri fornendo una formulazione farmaceutica comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante. In un primo aspetto dell'invenzione, una compressa dell'invenzione comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni, e in cui

(i) l'agente fotostabilizzante è mescolato nella compressa; oppure

(ii) la compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento, e l'agente fotostabilizzante viene mescolato nel nucleo di compressa; oppure

(iii) la compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento, e il nucleo di compressa comprende acido

[(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende l'agente fotostabilizzante.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante blocca la luce a un intervallo di lunghezze d'onda tra 200 e 550 nm.

In una forma di attuazione, il colorante è scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni.

In una forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da 20 mg a 200 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende circa 20 mg, circa 50 mg o circa 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

In una forma di attuazione, il rivestimento è presente nella compressa in una quantità che è compresa tra il 3% e l'8% peso/peso, riferita al peso del nucleo di compressa. In un'altra forma di attuazione, il nucleo di compressa comprende dal 22% al 28% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (riferito al peso del nucleo di compressa). Ancora in un'altra forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio.

In una forma di attuazione, il rivestimento comprende dallo 0,1% al 50% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso del rivestimento). In alcune forme di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio.

Un secondo aspetto dell'invenzione fornisce una capsula comprendente un contenuto di capsula e un involucro di capsula, in cui il contenuto di capsula comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-

ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile e l'involucro di capsula comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni.

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende dal 12% al 15% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (riferito al peso del contenuto di capsula). In un'altra forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio.

In una forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende l'agente fotostabilizzante in una quantità dell'1,8% - 6% peso/peso (riferita al peso dell'involucro di capsula). In alcune forme di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, e loro combinazioni.

Ancora in un altro aspetto dell'invenzione, la compressa o capsula dell'invenzione è destinata all'utilizzo in un metodo per trattare, pre-trattare o ritardare l'insorgenza o la progressione di una condizione mediata almeno in parte dal fattore inducibile da ipossia (HIF). Il metodo comprende somministrare una compressa o una capsula come descritta nel presente documento, a un paziente che ne ha bisogno.

Ancora in un ulteriore aspetto dell'invenzione, la compressa o capsula dell'invenzione è destinata all'utilizzo in un metodo per trattare, pre-trattare o ritardare l'insorgenza o la progressione dell'anemia. Il metodo comprende somministrare una compressa o una capsula come descritta nel presente documento, a un paziente che ne ha bisogno.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La FIG. 1 illustra i cromatogrammi HPLC delle polveri di Composto A prima e dopo l'esposizione alla luce solare.

Per i dettagli, vedere l'Esempio 1,

Le FIGG. 2A e 2B illustrano la quantità di prodotto di fotodegradazione in compresse contenenti 20 mg (FIG. 2A) o 100 mg (FIG. 2B) di Composto A dopo l'esposizione alla luce. Le compresse sono rivestite con una formula di

rivestimento contenente Rosso Allura AC/Indigotina/biossido di titanio (contrassegnata come Rosso Allura AC/Indigotina nei disegni), Rosso Allura AC/biossido di titanio (contrassegnata come Rosso Allura AC nei disegni), oppure ossido ferro rosso/biossido di titanio (contrassegnata come Ossido ferro rosso nei disegni). Per i dettagli, vedere l'Esempio 2,

Le FIGG. 3A e 3B illustrano la quantità di prodotto di fotodegradazione in compresse contenenti 20 mg (FIG. 3A) o 100 mg (FIG. 3B) di Composto A dopo l'esposizione alla luce. Le compresse sono rivestite con varie formule di rivestimento rosa/pesca. Per i dettagli, vedere l'Esempio 2,

La FIG. 4 mostra la quantità di prodotto di fotodegradazione in capsule ricoperte con pellicole di gelatina contenenti vari agenti fotostabilizzanti dopo l'esposizione alla luce. Per i dettagli, vedere l'Esempio 3,

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Definizioni

I seguenti termini, come utilizzati nel presente documento, hanno i seguenti significati.

Le forme singolari "un/uno", "una" e "il/lo/la", e simili, includono referenti plurali, salvo diversa indicazione chiara nel contesto. Pertanto, per esempio, il riferimento a "un composto" include sia un composto singolo sia una pluralità di composti diversi.

Il termine "circa", quando è utilizzato prima di un'indicazione numerica, per esempio temperatura, tempo, quantità e concentrazione, comprendente un intervallo, indica approssimazioni che possono variare di $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$.

Salvo diversa definizione, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati nel presente documento hanno gli stessi significati, come comunemente compresi dall'esperto medio del settore a cui appartiene la presente invenzione.

Sebbene nella pratica o nell'esame della presente invenzione sia possibile utilizzare metodi e materiali simili o equivalenti a quelli descritti nel presente documento, verranno ora descritti metodi, dispositivi e materiali preferiti.

L'ambito dell'invenzione è definito dalle rivendicazioni allegate. Niente all'interno del presente documento dovrà essere interpretato come ammissione del fatto che l'invenzione non ha diritto di anticipare tale divulgazione in virtù di un'invenzione precedente.

Salvo diversa indicazione, la pratica della presente invenzione impiegherà metodi convenzionali di chimica, biochimica, biologia molecolare, biologia cellulare, genetica, immunologia e scienze farmaceutiche appartenenti alle competenze del settore. Tali tecniche vengono spiegate in modo esaustivo in letteratura. (Vedere, per es., Gennaro, A.R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., a cura di, Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; D.M. Weir and C.C. Blackwell, a cura di (1986) Handbook of Experimental Immunology, Vol. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. et al., a cura di (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2a edizione, Vol. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al., a cura di (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4a edizione, John Wiley & Sons; Ream et al., a cura di (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton & Graham, a cura di (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2a ed., Springer Verlag; European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), 7a edizione; The United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF), USP 35 - NF 30.

Il termine "API" è l'abbreviazione di "active pharmaceutical ingredient [*ingrediente farmaceutico attivo*]". API, come utilizzato nel presente documento, si riferisce al Composto A o all'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

Il termine "bloccare la luce" si riferisce a impedire o ridurre la trasmissione di luce mediante l'assorbimento, la riflessione, la rifrazione, la diffrazione, la dispersione e/o la diffusione della luce. Quando un colorante blocca la luce in un determinato intervallo di lunghezze d'onda, il colorante impedisce o riduce la trasmissione della luce a tale intervallo di lunghezze d'onda mediante l'assorbimento, la riflessione, la rifrazione, la diffrazione, la dispersione e/o la diffusione della luce.

Il termine "capsula" si riferisce a una forma di dosaggio solida di una formulazione farmaceutica che comprende un involucro di capsula e un contenuto di capsula.

Il termine "contenuto di capsula" si riferisce al materiale racchiuso all'interno di un involucro di capsula. Tipicamente, il contenuto di capsula comprende l'ingrediente farmaceutico attivo (API) e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. La quantità di API nel contenuto di capsula può essere espressa come percentuale

in peso dell'API riferita al peso totale del contenuto di capsula (% peso/peso).

Il termine "involucro di capsula" si riferisce a uno strato esterno di una capsula. L'involucro di capsula comprende gelatina, polimeri di cellulosa o altri materiali idonei, i quali permetteranno l'erogazione dell'API. L'involucro di capsula può essere un rivestimento rigido costituito da un doppio cappuccio e da un corpo in un intervallo di dimensioni standard. Il cappuccio e il corpo possono venire sigillati dopo l'aggiunta del contenuto di capsula. Tipicamente, tali capsule a rivestimento rigido vengono utilizzate per erogare l'API secco in polvere nel contenuto di capsula. L'involucro di capsula può essere un rivestimento molle in un solo pezzo, utilizzato per erogare l'API come soluzione o sospensione nel contenuto di capsula. Nelle capsule dell'invenzione, l'involucro di capsula comprende l'agente fotostabilizzante. La quantità di agente fotostabilizzante nell'involucro di capsula può essere espressa come percentuale in peso di agente fotostabilizzante riferita al peso totale dell'involucro di capsula (% peso/peso). In una forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende gelatina (un involucro di gelatina). In un'altra forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) (un involucro di HPMC).

Il termine "colorante" come utilizzato nel presente testo, include colori veri e propri (come definiti nella chimica dei colori e delle tinture), colori a lacca e pigmenti. Un colore vero e proprio (come definito nella chimica dei colori e delle tinture) è una sostanza colorata (incluso il colore bianco) che è solubile in acqua e/o in un solvente organico, e ha un'affinità con il substrato a cui viene applicato, in modo tale che il colore verrà applicato al substrato. Un colore a lacca è una forma solida, idro-insolubile di un colore vero e proprio. Viene prodotto mescolando un colore vero e proprio con un materiale inerte come idrossido di alluminio (lacca di alluminio, di uso comune), solfato di bario, solfato di calcio, ossido di alluminio (allumina). La quantità di colore vero e proprio nella lacca viene espressa come "resa tintoriale". Un pigmento è una sostanza colorata che è insolubile in acqua o in un solvente organico.

I coloranti compaiono nei colori perché assorbono la luce nello spettro visibile (400-700 nm) e trasmettono, riflettono o diffondono luce con altre lunghezze d'onda nello spettro visibile. Un "colorante giallo" assorbe prevalentemente la luce blu e appare di colore giallo. Un "colorante arancione" assorbe prevalentemente la luce

verdeblu e appare di colore arancione. Un "colorante rosso" assorbe prevalentemente la luce verdeazzurra e appare di colore rosso. Un "colorante blu" assorbe prevalentemente la luce gialla e appare di colore blu. Un "colorante verde" assorbe prevalentemente la luce rossa e arancione e appare di colore verde. Un "colorante nero" assorbe la luce dell'intero spettro visibile e appare di colore nero. Esempi di colorante rosso, colorante giallo, colorante verde, colorante blu e colorante nero sono forniti nella seguente tabella. Oltre ad assorbire la luce, questi coloranti possono bloccare la luce attraverso la riflessione, la rifrazione, la diffrazione, la dispersione e/o la diffusione della luce.

Colori diversi possono anche venire ottenuti mescolando due o più coloranti. Per esempio, è possibile ottenere coloranti arancioni di sfumature diverse mescolando quantità diverse di colorante rosso e giallo.

I coloranti descritti nella presente domanda vengono indicati con la loro denominazione principale. L'esperto del ramo sarà in grado di verificare facilmente la denominazione US o C.I. (denominazione nell'Indice dei Colori) del colorante. Esempi non limitativi di coloranti sono elencati nella tabella seguente. Le composizioni rivendicate comprendono un colorante blu, rosso, arancione o giallo, o una loro combinazione.

Colore	Denominazione Principale	Denominazione US	Denominazione C.I.
Colorante bianco	Biossido di titanio		C.I. Pigmento Bianco 6
Colorante beige	Caramello		C.I. Marrone Naturale 10
Colorante rosso	Rosso Allura o Rosso Allura AC	FD&C Rosso 40	C.I. Rosso Alimentare 17
Colorante rosso	Amaranto		C.I. Rosso Alimentare 9
Colorante rosso	Antocianina		
Colorante rosso	Azorubina		C.I. Rosso Alimentare 3
Colorante rosso	Rosso Barbabietola		
Colorante rosso	Cantaxantina		C.I. Arancione Alimentare 8

Colorante rosso	Carmine		C.I. Rosso Naturale 4
Colorante rosso	D&C Rosso 33	D&C Rosso 33	C.I. Rosso Alimentare 12
Colorante rosso	Eosina YS	D&C Rosso 22	C.I. Rosso Alimentare 87
Colorante rosso	Eritrosina	FD&C Rosso 3 (solo colorante)	C.I. Rosso Alimentare 14
Colorante rosso	Rosso Ossido di Ferro o Ossido Ferro Rosso		C.I. Pigmento Rosso 101 e 102
Colorante rosso	Lithol Rubino BK	D&C Rosso 7	
Colorante rosso	Floxina B	D&C Rosso 28	
Colorante rosso	Ponceau 4R		C.I. Rosso Alimentare 7
Colorante rosso	Rosso 2G		C.I. Rosso Alimentare 10
Colorante giallo	Beta-Carotene		C.I. Arancione Alimentare 5
Colorante giallo	Caroteni Misti		C.I. Arancione Alimentare 5
Colorante giallo	Curcumina		C.I. Giallo Naturale 3
Colorante giallo	D&C Giallo 10	D&C Giallo 10	C.I. Giallo Alimentare 13
Colorante giallo	Giallo Ossido di Ferro o Ossido Ferro Giallo		C.I. Pigmento Giallo 42 e 43
Colorante giallo	Giallo Chinolina WS		C.I. Giallo Alimentare 13

Colorante giallo	Riboflavina		
Colorante giallo	Giallo Tramonto FCF	FD&C Giallo 6	C.I. Giallo Alimentare 3
Colorante giallo	Tartrazina	FD&C Giallo 5	C.I. Giallo Alimentare 4
Colorante verde	Clorofille e Clorofilline		C.I. Verde Naturale 3
Colorante verde	Complessi di Clorofille e Clorofilline con Cu		C.I. Verde Naturale 3
Colorante verde	Verde Rapido FCF	FD&C Verde 3	C.I. Verde Alimentare 3
Colorante verde	Verde S		C.I. Verde Alimentare 4
Colorante blu	Blu Brillante FCF	FD&C Blu 1	C.I. Blu Alimentare 2
Colorante blu	Indigotina	FD&C Blu 2	C.I. Blu Alimentare 1
Colorante blu	Blu Patentato V		C.I. Blu Alimentare 5
Colorante nero	Nero Brillante BN		C.I. Nero Alimentare 1
Colorante nero	Nero Ossido di Ferro (o Ossido Ferro Nero)		C.I. Pigmento Nero 11
Colorante nero	Carbone Vegetale		C.I. Nero Alimentare 3

Il termine "farmaceuticamente accettabile" indica che il materiale non ha proprietà in grado di indurre l'esperto del ramo a evitare la somministrazione del materiale a un paziente, prendendo in considerazione la malattia o le condizioni da trattare e la relativa via di somministrazione. Inoltre, il materiale viene considerato come sicuro per la somministrazione in esseri umani o animali.

Il termine "eccipiente" o "eccipiente farmaceuticamente accettabile" si riferisce a sostanze farmacologicamente inattive che vengono aggiunte a una preparazione farmaceutica in aggiunta all'ingrediente farmaceutico attivo. Gli eccipienti possono assumere la funzione di veicolo, di diluente, di agente di rilascio, di disintegrazione o

modificatore di dissoluzione, di potenziatore dell'assorbimento, di stabilizzante o di ausili di produzione, tra le altre. Gli eccipienti possono includere riempitivi (diluenti), leganti, agenti disintegranti, lubrificanti e scivolanti. Di seguito sono elencati esempi di classi di eccipienti usate di frequente.

"Diluente o riempitivo" si riferisce a sostanze che vengono utilizzate per diluire l'ingrediente farmaceutico attivo prima dell'erogazione. I diluenti possono anche venire utilizzati come stabilizzanti. Esempi non limitativi di diluenti includono amido, saccaridi, disaccaridi, saccarosio, lattosio, polisaccaridi, cellulosa, eteri di cellulosa, idrossipropilcellulosa, alcoli di zucchero, xilitolo, sorbitolo, maltitolo, cellulosa microcristallina, carbonato di calcio o di sodio, lattosio, lattosio monoidrato, fosfato bicalcico, cellulosa, zuccheri comprimibili, calcio fosfato bibasico diidrato, mannitolo, cellulosa microcristallina e calcio fosfato tribasico.

"Legante" si riferisce a qualsiasi sostanza farmaceuticamente accettabile che può venire utilizzata per legare insieme i componenti attivi e inerti per mantenere porzioni coesive e discrete. Esempi non limitativi di leganti includono idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, povidone ed etilcellulosa.

"Agenti disintegranti o di disintegrazione" si riferisce a una sostanza che, dopo essere stata aggiunta a una preparazione solida, ne facilita la disgregazione o disintegrazione dopo la somministrazione, e permette il rilascio di un ingrediente attivo nel modo più efficiente possibile per permettere il suo scioglimento rapido. Esempi non limitativi di disintegranti includono amido di mais, sodio amido glicolato, croscarmellosa sodica, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais modificato, sodio carbossimetilamido, povidone, amido pregelatinizzato, e acido alginico.

"Lubrificante" si riferisce a un eccipiente che viene aggiunto a una miscela di polveri per impedire che la massa di polvere compattata si attacchi alle attrezzature durante il processo di compressione o incapsulamento. Esso aiuta l'espulsione della compressa dagli stampi, e può migliorare il flusso di polvere. Esempi non limitativi di lubrificanti includono stearato di magnesio, acido stearico, silice, grassi, stearato di calcio, glicole polietilenico, sodio stearyl fumarato, talco, oppure acidi grassi inclusi acido laurico, acido oleico e acido grasso C₈/C₁₀.

"Scivolante", come usato nel presente documento, è inteso indicare agenti utilizzati nelle formulazioni di compresse e capsule per migliorare le proprietà di flusso durante la compressione delle compresse, e per produrre

un effetto anti-agglomerante. Esempi non limitativi di scivolanti includono biossido di silicio colloidale, talco, silice pirogenica, amido, derivati dell'amido e bentonite.

Il termine "formulare" o "formulante" si riferisce alla combinazione dell'ingrediente farmaceutico attivo con uno o più altri componenti, per esempio, compresi, in via non limitativa, uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, agenti stabilizzanti, agenti fotostabilizzanti, rivestimenti, involucri di capsula, ecc., in un processo, il che produce un prodotto medicinale finale. Esempi di prodotto medicinale includono, in via non limitativa, compresse, pillole, confetti, capsule, gel, sciroppi, impasti semiliquidi, sospensioni, spray aerosol e soluzioni per iniezioni.

Il termine "gelatina" si riferisce a una sostanza solida derivata da collagene, e può essere ottenuta da varie sottoproduzioni animali. Nelle sostanze farmaceutiche essa viene usata comunemente come agente gelificante.

Il termine "esposizione alla luce", si riferisce a qualsiasi esposizione alla luce, compresa luce solare (o luce naturale) e luce da interni, e all'esposizione alla luce alle condizioni della Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione (ICH). "Esposizione alla luce ICH" indica l'esposizione alla luce alle condizioni dell'ICH, laddove si può avere l'Opzione ICH 1 o l'Opzione ICH 2. Alle condizioni dell'ICH, i campioni vengono esposti a una luce che fornisce un'illuminazione complessiva non inferiore a 1,2 milioni di lux-ora, e un'energia integrata nel vicino ultravioletto non inferiore a 200 watt ore/metro quadrato, utilizzando una delle due opzioni descritte sotto come sorgenti luminose (ICH Q1B).

a. Opzione ICH 1:

Qualsiasi sorgente luminosa che è progettata per produrre un'emissione analoga allo standard di emissione D65/ID65 come una lampada fluorescente a luce diurna artificiale che combina emissioni visibili e ultraviolette (UV), una lampada allo xeno o la lampada ad alogenuri metallici. D65 è lo standard riconosciuto a livello internazionale per la luce diurna esterna come definita in ISO 10977 (1993). ID65 è lo standard equivalente per la luce diurna interna indiretta. Per una sorgente luminosa che emette radiazioni significative inferiori a 320 nanometri (nm), è possibile montare uno o più filtri adeguati per eliminare tali radiazioni.

b. Opzione ICH 2:

Una lampada fluorescente bianca fredda progettata per produrre un'emissione analoga a quella specificata in ISO 10977 (1993); e

una lampada fluorescente nel vicino UV avente una distribuzione spettrale da 320 nm a 400 nm con un'emissione massima di energia tra 350 nm e 370 nm; una significativa proporzione di UV dovrà essere in entrambe le bande di 320 - 360 nm e di 360 - 400 nm.

Il termine "agente fotostabilizzante" indica un agente che impedisce o riduce la fotodegradazione o la fotodecomposizione di una molecola quando viene esposta alla luce (luce alle condizioni dell'ICH, luce solare, luce da interni, ecc.). In altre parole, l'agente fotostabilizzante opera per impedire o ridurre la formazione dei prodotti della fotodegradazione. Tipicamente, l'agente fotostabilizzante impedisce o riduce la fotodegradazione della molecola fotosensibile bloccando l'esposizione della molecola alla luce all'interno di un intervallo di lunghezze d'onda. Esempi non limitativi di agenti fotostabilizzanti includono pigmenti, coloranti, colori a lacca, e simili.

I termini "fotodegradazione" e "fotodecomposizione" sono utilizzati in modo intercambiabile in tutta la divulgazione.

Il termine "quantità efficace" di un agente fotostabilizzante si riferisce alla quantità di un agente fotostabilizzante in una formulazione farmaceutica, la quale è sufficiente a impedire o ridurre la fotodegradazione degli ingredienti farmaceutici attivi (API), in modo tale che la quantità di uno o più prodotti di fotodegradazione che viene prodotta sarà limitata a un livello massimo desiderato alle condizioni di luce specificate. Nelle forme di attuazione descritte nel presente documento, la quantità efficace di un agente fotostabilizzante è la quantità sufficiente a limitare la quantità di prodotto di fotodegradazione del Composto A che viene prodotta a un livello che è inferiore a circa lo 0,2% peso/peso del Composto A (o 2000 ppm), alle condizioni dell'ICH. In alcune forme di attuazione, la quantità efficace di agente fotostabilizzante può limitare la quantità del prodotto di fotodegradazione del Composto A che viene prodotto a un livello che è inferiore a circa lo 0,15% peso/peso del Composto A, inferiore a circa lo 0,1% peso/peso del Composto A, o inferiore a circa lo 0,05% peso/peso del Composto A. Come sarà chiaro a un esperto del settore delle formulazioni, la quantità efficace di un agente stabilizzante varierà in funzione del particolare

agente utilizzato. Utilizzando la divulgazione del presente documento, in particolare i metodi analitici descritti negli esempi, e le competenze generali nel settore delle formulazioni, l'esperto medio del ramo è in grado di determinare facilmente la particolare quantità di qualsiasi agente (o combinazione di agenti) che raggiungerà il livello di fotoprotezione (ovvero riduzione della produzione del prodotto di fotodegradazione) sufficiente a limitare il prodotto di fotodegradazione al livello massimo desiderato.

Il termine "prodotto di fotodegradazione", come utilizzato nel presente documento, si riferisce a una nuova molecola che è formata dal Composto A quando il Composto A viene esposto alla luce. Il prodotto di fotodegradazione può venire rilevato mediante svariati metodi analitici standard (per es., cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS), gascromatografia (GC), risonanza magnetica nucleare (NMR), spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier (FTIR), ecc.). In una forma di attuazione, il prodotto di fotodegradazione può venire rilevato e misurato mediante HPLC, come ulteriormente descritto nell'Esempio 1.

Il termine "compressa" si riferisce a una forma di dosaggio solida di una formulazione farmaceutica in cui l'API viene mescolato con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili e compresso in una singola forma di dosaggio finale solida. Le compresse possono venire prodotte in un'ampia varietà di dimensioni, forme e marcature superficiali. Le compresse possono essere non rivestite o rivestite mediante svariate tecniche che sono note nel settore. Tipicamente, una compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento.

Il termine "nucleo di compressa" si riferisce alla parte interna di una compressa contenente l'API e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, compressa nella forma desiderata, ma che non include il rivestimento. La quantità di API nel nucleo di compressa può venire espressa come percentuale in peso di API riferita al peso totale del nucleo di compressa, % peso/peso.

Il termine "rivestimento" si riferisce a una parte esterna di una compressa. Per le compresse come descritte nel presente documento, il rivestimento viene applicato alla superficie esterna del nucleo di compressa e tipicamente aderisce ad essa. Il rivestimento può conferire una o più delle seguenti proprietà: mascheramento del gusto, protezione degli uno o più API dalla fotodegradazione, facilità di somministrazione, modificazione del rilascio

degli uno o più API, protezione dalla polvere o aspetto unico (colori), tra le altre cose. Esempi non limitativi di materiali di rivestimento includono composti a base di alcol polivinilico, idrossietilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, glicole polietilenico 4000 e acetato di cellulosa ftalato. In una forma di attuazione, il rivestimento è un rivestimento a base di alcol polivinilico. La quantità di rivestimento che è applicata sulla superficie esterna del nucleo di compressa può venire espressa come percentuale in peso di rivestimento riferita al peso del nucleo di compressa, % peso/peso. In una forma di attuazione, il rivestimento può comprendere un agente fotostabilizzante come un colorante. La quantità di colorante all'interno di un rivestimento può venire espressa come percentuale in peso di colorante riferita al peso del rivestimento, % peso/peso. In alternativa, la quantità di colorante all'interno di un rivestimento può venire espressa come la quantità del colorante applicata per unità di area superficiale del nucleo di compressa, mg/cm².

Il termine "anemia", come utilizzato nel presente documento, si riferisce a qualsiasi anomalia nell'emoglobina o negli eritrociti, che porta a livelli ridotti di ossigeno nel sangue. L'anemia può essere associata ad anomalie nella produzione, nella trasformazione e nelle prestazioni degli eritrociti e/o dell'emoglobina. Il termine anemia si riferisce a qualsiasi riduzione del numero di globuli rossi e/o del livello di emoglobina nel sangue rispetto ai normali livelli nel sangue. L'anemia può aumentare a causa di condizioni quali malattia renale acuta o cronica, infezioni, infiammazione, cancro, radiazioni, tossine, diabete e chirurgia. Le infezioni, per esempio, possono essere dovute a virus, batteri e/o parassiti, ecc. L'infiammazione può essere dovuta a infezione, disturbi autoimmuni, come artrite reumatoide, ecc. L'anemia può anche essere associata a perdita di sangue, dovuta per es., a ulcera dello stomaco, ulcera duodenale, emorroidi, cancro dello stomaco o dell'intestino crasso, trauma, lesioni, procedure chirurgiche, ecc. L'anemia è inoltre associata a radioterapia, chemioterapia e dialisi renale. L'anemia è associata anche a pazienti infettati con HIV sottoposti a trattamento con azidotimidina (zidovudina) o altri inibitori della trascrittasi inversa, e può svilupparsi in pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia, per es., con chemioterapici ciclici contenenti o non contenenti cisplatino. L'anemia aplastica e le sindromi mielodisplastiche sono malattie associate a un'insufficienza del midollo osseo, le quali determinano una produzione di eritrociti ridotta. Inoltre, l'anemia può risultare da emoglobina o eritrociti difettosi o anomali, come in disturbi comprendenti

anemia microcitica, anemia ipocromica, ecc. L'anemia può risultare da disturbi del trasporto, della trasformazione e dell'utilizzo del ferro, vedere, per esempio, anemia sideroblastica, ecc.

Nel presente documento i termini "disturbi", "malattie" e "condizioni" sono utilizzati in modo inclusivo, e si riferiscono a qualsiasi condizione che devii dalla normalità.

"Trattamento", "trattante" e "trattare" vengono definiti come agenti su una malattia, su un disturbo o su una condizione con un agente per ridurre o migliorare gli effetti dannosi, o altri effetti indesiderati, della malattia, del disturbo o della condizione e/o dei suoi sintomi. Trattamento, come utilizzato nel presente documento, comprende il trattamento di un paziente umano, e include: (a) ridurre il rischio di insorgenza della condizione in un paziente per il quale viene stabilita una predisposizione alla malattia, ma ancora non diagnosticato come avente la condizione; (b) impedire lo sviluppo della condizione; e/o (c) alleviare la condizione, ovvero causare una regressione della condizione e/o alleviare uno o più sintomi della condizione.

"Somministrazione" si riferisce all'introduzione di un agente in un paziente. È possibile somministrare una quantità terapeutica, la quale può essere stabilita dal medico curante, o simili. Per il Composto A è preferita la somministrazione per via orale. I relativi termini e le relative espressioni "somministrare" e "somministrazione di", quando sono usate insieme a un composto o a una formulazione farmaceutica (ed equivalenti grammaticali) si riferiscono sia alla somministrazione diretta, la quale può essere la somministrazione a un paziente da parte di un medico professionista o mediante auto-somministrazione da parte del paziente, sia alla somministrazione indiretta, la quale può essere l'atto di prescrivere un farmaco. Per esempio, un medico che ordina al paziente di autosomministrarsi un farmaco e/o che fornisce a un paziente una prescrizione per un farmaco, sta somministrando il farmaco al paziente. In ogni caso, la somministrazione comporta l'erogazione del farmaco al paziente.

Il fattore inducibile da ipossia (HIF) è un attivatore di trascrizione PAS (Per/Arnt/Sim) con dominio semplice elica-ansa elica (bHLH) che media le variazioni dell'espressione genica in risposta alle variazioni della concentrazione di ossigeno cellulare. L'HIF è un eterodimero contenente una subunità alfa (HIF α) ossigeno-regolata e una subunità beta espressa in modo costitutivo (HIF β /ARNT). Nelle cellule ossigenate (normossiche), le subunità HIF α vengono degradate rapidamente da un meccanismo che comprende l'ubiquitinazione da parte del

soppressore tumorale von Hippel-Lindau (pVHL) in complesso con E3 ligasi. In condizioni ipossiche, l'HIF α non viene degradata, e un complesso attivo HIF α/β si accumula nel nucleo e attiva l'espressione di diversi geni, compresi enzimi glicolitici, trasportatori del glucosio, eritropoietina (EPO) e fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). (Jiang et al. (1996) J. Biol. Chem. 271:17771-17778; Iliopoulos et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:10595-10599; Maxwell et al. (1999) Nature 399:271-275; Sutter et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:4748-4753; Cockman et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:25733-25741; e Tanimoto et al. (2000) EMBO J. 19:4298-4309).

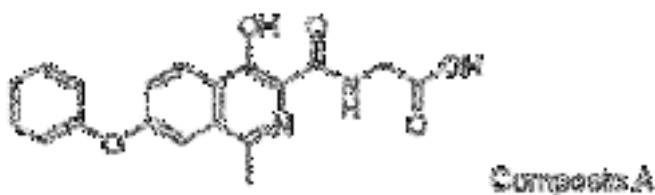
I termini "condizioni associate all'HIF" e "condizioni mediate almeno in parte dall'HIF" vengono utilizzati in modo inclusivo, e si riferiscono a qualsiasi condizione che possa essere associata a una modulazione inferiore alla norma, anomala o inappropriata dell'HIF. Le condizioni associate all'HIF includono qualsiasi condizione in cui un aumento del livello dell'HIF darà un vantaggio terapeutico. Le condizioni associate all'HIF includono condizioni anemiche e danni tissutali o disturbi associati a condizioni ischemiche o ipossiche.

I termini "HIF prolin idrossilasi", "PHD", "EGLN" e "HIF PH" si riferiscono a un enzima che modifica la subunità alfa della proteina HIF mediante idrossilazione di uno o più residui di prolina. L'HIF PH include membri della famiglia genica Egl-Nove (EGLN) descritta da Taylor (2001, Gene 275:125-132), e caratterizzata da Aravind and Koonin (2001, Genome Biol 2: RESEARCH 0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54) e Bruick and McKnight (2001, Science 294:1337-1340). L'HIF PH2, come utilizzata in saggi esemplificativi descritti nel presente documento (*infra*), può essere qualsiasi HIF PH2, chiamata anche PHD2, per es., EGLN1 umano (n° di accessione GenBank AAG33965; Dupuy et al. (2000) Genomics 69:348-54), EGLN1 di topo (n° di accessione GenBank CAC42515), EGLN1 di ratto (n° di accessione GenBank P59722), ecc. In alternativa, nel saggio è possibile utilizzare un'altra HIF PH. Tali enzimi HIF PH includono, in via non limitativa, HIF PH1, denominata anche PHD1, per es., isoforma 1 della EGLN2 umano (n° di accessione GenBank CAC42510; Taylor, *supra*), isoforma 3 dell'EGLN2 umano (n° di accessione GenBank NP_542770), EGLN2 di topo (n° di accessione GenBank CAC42516), ed EGLN2 di ratto (n° di accessione GenBank AAO46039), ecc.; e qualsiasi HIF PH3, denominata anche PHD3, per es., EGLN3 umano (n° di accessione GenBank CAC42511; Taylor, *supra*), EGLN3 di topo (n°

di accessione GenBank CAC42517), ed EGLN3 di ratto (SM-20) (n° di accessione GenBank AAA19321). In altre forme di attuazione della presente divulgazione, l'EGLN può includere l'EGL-9 della *Caenorhabditis elegans* (n° di accessione GenBank AAD56365) e il prodotto genico CG1114 della *Drosophila melanogaster* (n° di accessione GenBank AAF52050).

Formulazioni farmaceutiche

Il composto di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (Composto A) è un potente inibitore del fattore inducibile da ipossia (HIF) prolil idrossilasi, e ha la seguente formula:



Come descritto negli esempi del presente documento, di recente è stato scoperto che dopo l'esposizione alla luce il Composto A subisce una fotodecomposizione per convertirsi in un prodotto di fotodegradazione. La presente invenzione fornisce composizioni (formulazioni) che impediscono o riducono la quantità di fotodegradazione del Composto A e limitano la quantità del prodotto di fotodegradazione.

Le formulazioni farmaceutiche descritte nel presente documento proteggono il Composto A dalla fotodegradazione. Di conseguenza, in una forma di attuazione l'invenzione fornisce una formulazione farmaceutica comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante. In un'ulteriore forma di attuazione, l'invenzione fornisce una formulazione farmaceutica comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui la formulazione farmaceutica comprende meno di circa lo 0,2% peso/peso (sulla base della quantità di API, acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico) di prodotto di fotodegradazione dell'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. Le formulazioni farmaceutiche dell'invenzione sono descritte nelle rivendicazioni.

In una forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende meno di circa lo 0,2% peso/peso (equivalente a 2000 ppm, sulla base della quantità di API) di prodotto di fotodegradazione dell'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico dopo l'esposizione della formulazione alla luce, alle condizioni dell'ICH. La quantità di prodotto di fotodegradazione può essere stabilita facilmente dall'esperto medio del ramo sulla base della divulgazione del presente documento utilizzando metodi analitici di routine. Se vengono eseguite più determinazioni della quantità del prodotto di fotodegradazione, il valore medio della quantità del prodotto di fotodegradazione da determinazioni multiple non è superiore a circa lo 0,2% peso/peso. La condizione dell'esposizione alla luce (il tipo di sorgente luminosa, la potenza della sorgente luminosa e la durata dell'esposizione alla luce) è la condizione ICH definita nel presente documento. La quantità del prodotto di fotodegradazione che viene prodotta viene determinata facilmente con i metodi descritti nel presente documento, in particolare con il metodo HPLC. Un esperto nel settore delle formulazioni è in grado di determinare facilmente la quantità efficace di agente fotostabilizzante sufficiente a limitare la quantità del prodotto di fotodegradazione, sulla base delle indicazioni e degli esempi forniti nel presente documento.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante viene scelto per impedire o ridurre la fotodegradazione del Composto A. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante impedisce o riduce la fotodegradazione bloccando in modo efficace la luce. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante impedisce o riduce la fotodegradazione bloccando in modo efficace la luce nell'intervallo di lunghezze d'onda da circa 100 a circa 800 nm, da circa 150 a circa 700 nm, da circa 200 a circa 550 nm, o da circa 360 a circa 440 nm. La presente invenzione fornisce una formulazione farmaceutica comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni. In una forma di attuazione, il colorante blocca la luce in un intervallo di lunghezze d'onda da circa 100 a circa 800 nm, da circa 150 a circa 700 nm, da circa 200 a circa 550 nm, o da circa 360 a circa 440 nm.

In alcune forme di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende un colorante solubile, un colore a lacca, un pigmento, o una loro combinazione. Ancora in un'altra forma di attuazione, il colorante è scelto dal gruppo costituito da un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni.

Vengono divulgati coloranti aggiuntivi scelti dal gruppo costituito da Caramello, ossido ferro nero, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, Carmine, Eritrosina, beta-carotene o miscele di caroteni, Curcumina, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Tartrazina, clorofille e clorofilline o loro complessi con Cu, Verde Rapido FCF, Blu Brillante FCF, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. Le composizioni come rivendicate comprendono un colorante blu, rosso, arancione o giallo, o loro combinazioni.

Vengono divulgati coloranti aggiuntivi scelti dal gruppo costituito da ossido ferro nero, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, Carmine, Eritrosina, beta-carotene o miscele di caroteni, Curcumina, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, clorofille e clorofilline o loro complessi con Cu, Verde Rapido FCF, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. Le composizioni come rivendicate comprendono un colorante blu, rosso, arancione o giallo, o loro combinazioni.

Vengono divulgati coloranti aggiuntivi scelti dal gruppo costituito da ossido ferro nero, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, Carmine, beta-carotene o miscele di caroteni, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. Le composizioni come rivendicate comprendono un colorante blu, rosso, arancione, giallo, o loro combinazioni.

In un'altra forma di attuazione, il colorante aggiuntivo è scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso e biossido di titanio.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido

di titanio. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido di titanio. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, ossido ferro giallo e biossido di titanio. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro giallo e biossido di titanio.

In una divulgazione, l'agente fotostabilizzante comprende un colorante scelto dal gruppo costituito da Caramello, ossido ferro nero, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, Carmine, Eritrosina, beta-carotene o miscele di caroteni, Curcumina, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Tartrazina, clorofille e clorofilline o loro complessi con Cu, Verde Rapido FCF, Blu Brillante FCF, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. Le composizioni come rivendicate comprendono un colorante blu, rosso, arancione o giallo, o loro combinazioni.

In una forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa 1 mg a circa 400 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa 20 mg a circa 200 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende circa 1 mg, circa 5 mg, circa 10 mg, circa 15 mg, circa 20 mg, circa 25 mg, circa 50 mg, circa 75 mg, circa 100 mg, circa 125 mg, circa 150 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, circa 250 mg, circa 300 mg, circa 350 mg, o circa 400 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isoquinolino-3-carbonil)-ammino]-acetico. Ancora in un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende circa 20 mg, circa 50 mg, o circa 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. Ancora in un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

In una forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa l'1% a circa il 90% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa lo 0,1% a circa il 50% peso/peso di agente fotostabilizzante. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende da circa l'1% a circa il 7% peso/peso di

agente fotostabilizzante. In ciascuna forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende un eccipiente farmaceuticamente accettabile. L'eccipiente farmaceuticamente accettabile può includere riempitivi come zuccheri, compresi lattosio, lattosio monoidrato, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; preparazioni di cellulosa come per esempio amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patate, gelatina, gomma adragante, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, cellulosa microcristallina e/o polivinilpirrolidone (PVP o povidone), agenti disintegranti, come polivinilpirrolidone reticolato, agar, croscarmellosa sodica o acido alginico, o un loro sale come l'alginato di sodio, e agenti bagnanti come il sodio dodecil solfato, o lubrificanti come lo stearato di magnesio. In una forma di attuazione, la formulazione farmaceutica comprende uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili scelti da lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica o stearato di magnesio.

In una forma di attuazione, la forma di dosaggio solida è una compressa. In un'altra forma di attuazione, la forma di dosaggio solida è una capsula.

Compressa

La presente invenzione fornisce una compressa comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni, e in cui

(i) l'agente fotostabilizzante è mescolato nella compressa; oppure

(ii) la compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento e l'agente fotostabilizzante è mescolato nel nucleo di compressa; oppure

(iii) la compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento, e il nucleo di compressa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende l'agente fotostabilizzante.

In alcune forme di attuazione, l'agente fotostabilizzante viene mescolato nella compressa o nel nucleo di compressa. Una compressa o un nucleo di compressa viene preparata/o mescolando l'API con uno o più eccipienti come riempitivi (diluenti), leganti, agenti disintegranti, lubrificanti e scivolanti; e successivamente comprimendo la miscela. Nelle forme di attuazione in cui l'agente fotostabilizzante viene mescolato nella compressa o nel nucleo di compressa, l'agente fotostabilizzante viene miscelato (mescolato) con API ed eccipiente, e successivamente la miscela viene compressa per formare una compressa o un nucleo di compressa. I metodi per preparare tali compresse e nuclei di compresse compressi sono noti nei settori farmaceutici.

In una forma di attuazione, la compressa comprende un nucleo di compressa e un rivestimento, laddove il nucleo di compressa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende l'agente fotostabilizzante.

Sulla base della descrizione e degli esempi forniti nel presente documento e delle pratiche di routine nel settore delle formulazioni, l'esperto del ramo sarà in grado di stabilire la quantità appropriata di rivestimento contenente l'agente fotostabilizzante, in termini di densità e di spessore, per fornire la fotostabilizzazione. In una forma di attuazione, il rivestimento è presente nella compressa in una quantità che è compresa tra circa il 3% e circa l'8% peso/peso, riferita al peso del nucleo di compressa. Per esempio, a un nucleo di compressa da 80 mg è possibile applicare da circa il 7% a circa l'8% peso/peso di rivestimento; a un nucleo di compressa da 200 mg è possibile applicare da circa il 5% a circa il 6% peso/peso di rivestimento; oppure a un nucleo di compressa da 400 mg è possibile applicare da circa il 4% a circa il 5% peso/peso di rivestimento. La quantità dell'agente fotostabilizzante può variare in questi rivestimenti, ed è descritta nel presente documento (per esempio, vedere Esempio 2). Esempi non limitativi di rivestimento includono rivestimenti a base di alcol polivinilico, di idrossietilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, glicole polietilenico 4000 e di acetato di cellulosa ftalato. In una forma di attuazione, il rivestimento è un rivestimento a base di alcol polivinilico.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante nella compressa comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina,

Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio.

L'esperto del ramo sarà in grado di stabilire la quantità efficace di agente fotostabilizzante necessaria a impedire o a ridurre la fotodegradazione. La quantità di agente fotostabilizzante nel rivestimento può essere descritta come % peso/peso, il peso percentuale dell'agente fotostabilizzante riferito al peso del rivestimento. In una forma di attuazione, il rivestimento comprende da circa lo 0,1% a circa il 50% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso del rivestimento). In un'altra forma di attuazione, il rivestimento comprende da circa lo 0,5% a circa il 40% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso del rivestimento). In un'altra forma di attuazione, il rivestimento comprende da circa il 2% a circa il 35% di agente fotostabilizzante (riferito al peso del rivestimento). La quantità di agente fotostabilizzante nel rivestimento può anche venire descritta come il peso dell'agente fotostabilizzante applicato per unità di area superficiale del nucleo di compressa (mg/cm^2). Per determinare la quantità di agente fotostabilizzante necessaria a impedire o ridurre la fotodegradazione, il nucleo di compressa può venire rivestito con varie quantità di rivestimenti, e ciascun rivestimento può contenere coloranti differenti in quantità differenti. È possibile monitorare la fotodegradazione dall'aspetto del prodotto di fotodegradazione, se presente, dopo l'esposizione alla luce (alle condizioni dell'ICH o alla luce solare). L'Esempio 2 descrive vari rivestimenti con diverse composizioni di colorante e i risultati della loro fotostabilizzazione. Nel rivestimento, quando il colorante è presente nella forma della sua lacca di alluminio, la quantità di colorante si riferisce alla quantità totale di colorante puro nella sua lacca di alluminio, non includendo altri componenti della lacca di alluminio.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante nel rivestimento comprende almeno circa $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ di biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da:

almeno circa $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ di Rosso Allura AC;

almeno circa $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ di Rosso Allura AC in lacca di alluminio;

almeno circa $0,004 \text{ mg}/\text{cm}^2$ di ossido ferro rosso;

almeno circa $0,009 \text{ mg}/\text{cm}^2$ di ossido ferro giallo;

almeno circa 0,01 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF; e

almeno circa 0,01 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF in lacca di alluminio;

in cui la quantità di agente fotostabilizzante è basata sull'area superficiale del nucleo di compressa.

In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante nel rivestimento comprende da circa 0,1 a circa 2 mg/cm²

di biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da:
da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC;

da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio;

da circa 0,004 a circa 0,4 di mg/cm² di ossido ferro rosso;

da circa 0,009 a circa 0,2 mg/cm² di ossido ferro giallo;

da circa 0,01 a 0,03 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF, e

da circa 0,01 a 0,03 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF in lacca di alluminio;

in cui la quantità di agente fotostabilizzante è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa.

Ancora in un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante nel rivestimento comprende, sulla base dell'area superficiale del nucleo di compressa, da circa 0,1 a circa 2 mg/cm² o da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di biossido di titanio, e da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC o di Rosso Allura AC in lacca di alluminio.

Ulteriori esempi di varie quantità di agenti fotostabilizzanti idonee applicate ai nuclei di compresse sono indicati nell'Esempio 2,

In alcune forme di attuazione, il nucleo di compressa comprende da circa l'1% a circa il 90% peso/peso, da circa il 5% a circa l'80% peso/peso, da circa il 5% a circa il 40% peso/peso, da circa l'11% a circa il 30% peso/peso, dal 20% a circa il 30% peso/peso o da circa il 22% a circa il 28% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di attuazione, il nucleo di compressa comprende da circa 1 mg a circa 400 mg, o da circa 20 mg a circa 200 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In altre forme di attuazione, il nucleo di compressa comprende circa 1 mg, circa 5 mg, circa 10 mg, circa 15 mg, circa 20 mg, circa 25 mg, circa 50 mg, circa 75 mg, circa 100 mg, circa 125 mg,

circa 150 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, circa 250 mg, circa 300 mg, circa 350 mg o circa 400 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In altre forme di attuazione, il nucleo di compressa comprende circa 20 mg, circa 50 mg o circa 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Eccipienti idonei sono, per esempio, riempitivi come zuccheri, inclusi lattosio, lattosio monoidrato, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; preparazioni cellulosiche come, per esempio, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patate, gelatina, gomma adragante, metil cellulosa, idrossipropilmetil-cellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, cellulosa microcristallina e/o polivinilpirrolidone (PVP o povidone). Se si desidera, è possibile aggiungere agenti disintegranti, come polivinilpirrolidone reticolato, agar, croscarmellosa sodica o acido alginico, o un suo sale come l'alginato di sodio. È anche possibile includere agenti bagnanti come il sodio dodecil solfato, o lubrificanti come lo stearato di magnesio.

In una forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio.

La presente invenzione fornisce una compressa comprendente un nucleo di compressa e un rivestimento, in cui il nucleo di compressa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui il rivestimento è presente in una quantità da circa il 3% a circa l'8% peso/peso (riferita al peso del nucleo di compressa).

In una forma di attuazione, il nucleo di compressa comprende da circa il 22% a circa il 28% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (riferito al peso del nucleo di compressa) e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In una forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio. In un'altra forma di attuazione, il nucleo di compressa comprende da circa 20 mg a circa 200 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. In un'altra forma di attuazione, il

nucleo di compressa comprende circa 20 mg, circa 50 mg o circa 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni. In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio. Ancora in un'altra forma di attuazione, il rivestimento comprende da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di biossido di titanio e da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio, laddove la quantità di biossido di titanio e di Rosso Allura AC in lacca di alluminio è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa.

La presente invenzione fornisce una compressa comprendente un nucleo di compressa e un rivestimento, in cui il nucleo di compressa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui il rivestimento è presente in una quantità da circa il 3% a circa l'8% peso/peso (riferita al peso del nucleo di compressa), in cui il nucleo di compressa comprende circa 20 mg, circa 50 mg o circa 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'agente fotostabilizzante comprende da 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di biossido di titanio e da circa 0,1 a circa 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio, in cui la quantità di biossido di titanio e Rosso Allura AC in lacca di alluminio è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa.

Capsula

La presente invenzione fornisce una capsula comprendente un contenuto di capsula e un involucro di capsula, in cui il contenuto di capsula comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino] acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile e l'involucro di capsula comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante

aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni.

In alcune forme di attuazione, il contenuto di capsula comprende l'agente fotostabilizzante, acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile. In queste forme di attuazione, il contenuto di capsula viene preparato miscelando (mescolando) l'agente fotostabilizzante con API ed eccipienti.

In alcune forme di attuazione, l'agente fotostabilizzante nella capsula comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, e loro combinazioni. In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso e biossido di titanio. In un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido di titanio. Ancora in un'altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, ossido ferro giallo e biossido di titanio. Ancora in un'ulteriore altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido di titanio. Ancora in un'ulteriore altra forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro giallo e biossido di titanio.

Sulla base della divulgazione del presente documento e della sperimentazione di routine, l'esperto del ramo sarà facilmente in grado di stabilire la quantità efficace di agente fotostabilizzante necessaria per impedire o ridurre la fotodegradazione del Composto A nella capsula. La quantità di agente fotostabilizzante nell'involucro di capsula può essere descritta come % peso/peso, peso percentuale dell'agente fotostabilizzante riferito al peso dell'involucro di capsula. Per stabilire la quantità di agente fotostabilizzante necessaria per impedire o ridurre la fotodegradazione del Composto A, capsule con involucri di capsule contenenti coloranti differenti in quantità differenti possono essere testate in relazione alla fotostabilizzazione. In alternativa, i contenuti di capsule contenenti il Composto A possono essere rivestiti con pellicole di gelatina contenenti coloranti differenti in quantità differenti, e la fotodegradazione del Composto A, se presente, può venire monitorata subito dopo

l'esposizione alla luce (alle condizioni dell'ICH o alla luce solare). L'Esempio 3 descrive diverse pellicole di gelatina con svariate composizioni di coloranti e i risultati della loro fotostabilizzazione.

In una forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende da circa l'1% peso/peso a circa il 7% peso/peso, da circa l'1,8% peso/peso a circa il 6% peso/peso, da circa il 2% peso/peso a circa il 4% peso/peso, o da circa il 2% peso/peso a circa il 3,5% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso dell'involucro di capsula). In un'altra forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende da circa l'1,8% peso/peso a circa il 6% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso dell'involucro di capsula). In un'altra forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende da circa il 2% peso/peso a circa il 3,5% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, l'involucro di capsula è un involucro di gelatina. In un'altra forma di attuazione, l'involucro di capsula è un involucro di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC).

In una forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso e circa lo 0,9% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa lo 0,7% peso/peso di ossido ferro rosso, circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa l'1% peso/peso di ossido ferro rosso, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa l'1% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula); o circa il 2% peso/peso di ossido ferro giallo e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In alcune forme di attuazione, il contenuto di capsula comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico in una quantità da circa l'1% a circa il 90% peso/peso, da circa il 5% a circa l'80% peso/peso, da circa il 5% a circa il 40% peso/peso, da circa l'8% a circa il 30% peso/peso, dal 10% a circa il 30%

peso/peso o da circa il 12% a circa il 15% peso/peso (riferito al peso del contenuto di capsula); e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di attuazione, il contenuto di capsula comprende da circa 1 mg a circa 400 mg, da circa 5 mg a circa 250 mg, da circa 20 mg a circa 200 mg, da circa 20 mg a circa 100 mg o da circa 20 mg a circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico; e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In altre forme di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 1 mg, circa 5 mg, circa 10 mg, circa 15 mg, circa 20 mg, circa 25 mg, circa 50 mg, circa 75 mg, circa 100 mg, circa 125 mg, circa 150 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, circa 250 mg, circa 300 mg, circa 350 mg, o circa 400 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico; e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In altre forme di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico; e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Eccipienti idonei sono, per esempio, riempitivi come zuccheri, inclusi lattosio, lattosio monoidrato, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; preparazioni cellulosiche come, per esempio, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patate, gelatina, gomma adragante, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, cellulosa microcristallina e/o polivinilpirrolidone (PVP o povidone). Se si desidera, è possibile aggiungere agenti disintegranti, come polivinilpirrolidone reticolato, agar, croscarmellosa sodica o acido alginico, o un suo sale come l'alginato di sodio. È anche possibile includere agenti bagnanti come il sodio dodecil solfato, o lubrificanti come lo stearato di magnesio.

In una forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente accettabile nella capsula comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio.

La presente invenzione fornisce una capsula comprendente un contenuto di capsula e un involucro di capsula, in cui il contenuto di capsula comprende da circa il 12% a circa il 15% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (riferito al peso del contenuto di capsula), e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e in cui l'involucro di capsula comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante come definito nelle rivendicazioni. In una forma di attuazione, l'eccipiente farmaceuticamente

accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio. In un'altra forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico. Ancora in un'altra forma di attuazione, l'involucro di capsula comprende da circa il 2% peso/peso a circa il 3,5% peso/peso di agente fotostabilizzante (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isoquinolino-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso e circa lo 0,9% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa lo 0,7% peso/peso di ossido ferro rosso, circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isoquinolino-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di

magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa l'1% peso/peso di ossido ferro rosso, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa l'1% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isoquinolino-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

In una forma di attuazione, il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isoquinolino-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio (riferito al peso dell'involucro di capsula).

Vie di Somministrazione

Le vie di somministrazione divulgate includono la somministrazione orale, rettale, transmucosale, nasale o intestinale e l'erogazione parenterale, comprese le iniezioni intramuscolari, sottocutanee e intramidollari, e le iniezioni intratecali, intraventricolari dirette, endovenose, intraperitoneali, intranasali o intraoculari. La formulazione farmaceutica può venire somministrata con una modalità locale piuttosto che sistemica. Per esempio, la formulazione farmaceutica può venire erogata mediante iniezione oppure in un sistema mirato di erogazione del

farmaco, come una formulazione depot o a rilascio sostenuto. Non tutte le modalità divulgate sono idonee per le composizioni rivendicate. In una forma di attuazione, la via di somministrazione è orale. Quando la formulazione farmaceutica viene somministrata per via orale, essa può venire somministrata come compressa o capsula.

Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione possono venire prodotte con uno qualsiasi dei metodi noti nel settore, ad esempio mediante processi convenzionali di miscelazione, scioglimento, granulazione, produzione di confetti, levigazione, emulsione, incapsulamento, intrappolamento o liofilizzazione. Come osservato in precedenza, le composizioni possono includere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili che facilitano la trasformazione di molecole attive in preparazioni per uso farmaceutico.

La formulazione corretta dipende dalla via di somministrazione scelta. Per l'iniezione, per esempio, viene divulgato, ma non rivendicato, che la composizione può venire formulata in soluzioni acquose, preferibilmente in tamponi fisiologicamente accettabili come soluzione di Hanks, soluzione di Ringer, o tampone salino fisiologico. Per la somministrazione transmurale o nasale, nella formulazione vengono utilizzati penetranti adeguati per la permeazione della barriera. Tali penetranti sono generalmente noti nel settore. In una forma di attuazione della presente invenzione, le formulazioni farmaceutiche sono destinate alla somministrazione orale. Per la somministrazione orale, la formulazione può avvenire facilmente combinando il Composto A con eccipienti farmaceuticamente accettabili noti nel settore. Tali eccipienti permettono di formulare il Composto A come compresse, pillole, confetti, capsule, liquidi, gel, sciroppi, impasti semiliquidi, sospensioni, e simili, per l'ingestione orale da parte di un soggetto. Le composizioni come rivendicate sono nella forma di compresse o capsule. La formulazione farmaceutica può anche essere formulata in composizioni rettali come supposte o clisteri di ritenzione, *per es.*, contenenti basi per supposte convenzionali come burro di cacao o altri gliceridi (non come rivendicati).

Preparazioni farmaceutiche per uso orale possono essere ottenute utilizzando eccipienti solidi, facoltativamente frantumando una miscela risultante, e lavorando la miscela di granuli, dopo l'aggiunta di sostanze ausiliari idonee, se si desidera, per ottenere compresse o nuclei di compresse. Gli eccipienti idonei sono noti nel settore e sono descritti altrove nel presente documento.

Le preparazioni farmaceutiche per la somministrazione orale includono capsule dure realizzate in gelatina, HPMC e altri materiali idonei, nonché capsule molli realizzate in gelatina, e un plastificante, come glicerolo o sorbitolo. Le capsule dure possono contenere gli ingredienti attivi con aggiunti e mescolati un riempitivo come il lattosio, leganti come gli amidi, e/o lubrificanti come il talco o lo stearato di magnesio, e, facoltativamente, stabilizzanti. Nelle capsule molli, gli ingredienti attivi possono venire sciolti o sospesi in liquidi idonei, come oli grassi, paraffina liquida o glicoli polietilenici liquidi. In aggiunta è possibile aggiungere stabilizzanti.

Le formulazioni farmaceutiche possono anche essere formulate come preparazione depot. Tali formulazioni ad azione prolungata possono venire somministrate mediante impianto (per esempio, per via sottocutanea o intramuscolare) oppure mediante iniezione intramuscolare. Quindi, per esempio, le formulazioni farmaceutiche possono essere formulate con materiali polimerici o idrofobici idonei (per esempio come emulsione in un olio accettabile) oppure come resine a scambio ionico, oppure come derivati scarsamente solubili, per esempio un sale scarsamente [solubile] (non come rivendicato).

Per qualsiasi composizione utilizzata nei vari trattamenti incorporati nel presente documento, inizialmente è possibile stimare una dose efficace (una dose terapeuticamente efficace) utilizzando svariate tecniche note nel settore. In un saggio di coltura cellulare, per esempio, in modelli animali è possibile formulare una dose per ottenere un intervallo di concentrazioni circolanti che include l'IC₅₀ come determinata nella coltura cellulare. Per esempio, è possibile determinare intervalli di dosaggio appropriati per i soggetti umani utilizzando dati ottenuti da saggi di coltura cellulare e da studi su animali non umani. In una forma di attuazione, il dosaggio può essere compreso tra 0,05 mg/kg e circa 700 mg/kg. Tipicamente, il dosaggio può essere compreso tra circa 0,05 mg/kg e circa 500 mg/kg; tra circa 0,1 mg/kg a circa 250 mg/kg; tra circa 0,2 mg/kg e circa 100 mg/kg; tra circa 0,3 mg/kg e circa 10 mg/kg; tra circa 0,5 mg/kg e circa 5 mg/kg; o tra circa 1 mg/kg e circa 2 mg/kg. Per esempio, il dosaggio può essere di circa 0,5 mg/kg; di circa 0,7 mg/kg; di 1,0 mg/kg; di circa 1,2 mg/kg; di circa 1,5 mg/kg; di circa 2,0 mg/kg; di circa 2,5 mg/kg; di circa 3,0 mg/kg; di circa 3,5 mg/kg; di circa 4,0 mg/kg; di circa 4,5 mg/kg; o di circa 5,0 mg/kg. I dosaggi possono venire somministrati a vari intervalli, per esempio, ogni giorno, ogni due giorni, 1, 2, o 3 volte a settimana, ecc. Tipicamente, i dosaggi vengono somministrati 2 o 3 volte a settimana.

Una dose terapeuticamente efficace di un composto si riferisce a quella quantità del composto che determina un miglioramento dei sintomi o un prolungamento della sopravvivenza in un soggetto. La tossicità e l'efficacia terapeutica di tali molecole può venire determinata con procedure farmaceutiche standard in colture cellulari o su animali sperimentali, *per es.*, determinando l' LD_{50} (la dose letale per il 50% della popolazione) e l' ED_{50} (la dose terapeuticamente efficace per il 50% della popolazione). Il rapporto di dose tra effetti tossici e terapeutici è l'indice terapeutico, il quale può essere espresso come rapporto LD_{50}/ED_{50} . Sono preferiti composti che mostrano indici terapeutici elevati.

Preferibilmente, i dosaggi rientrano in un intervallo di concentrazioni circolanti che include l' ED_{50} con tossicità bassa o assente. I dosaggi possono variare all'interno di questo intervallo in funzione della forma di dosaggio impiegata e della via di somministrazione utilizzata. Formulazione esatta, via di somministrazione e dosaggio dovranno essere scelti a seconda dei metodi noti nel settore, in considerazione delle caratteristiche specifiche della condizione di un soggetto.

La quantità del dosaggio e l'intervallo possono essere regolati singolarmente per fornire livelli plasmatici della frazione attiva che siano sufficienti a modulare un parametro desiderato, per es., i livelli plasmatici di eritropoietina endogena, *ovvero* la concentrazione minima efficace (MEC). La MEC varierà per ciascun composto, ma può essere stimata dai dati *in vitro*, per esempio. Nei casi di somministrazione locale o di assorbimento selettivo, la concentrazione locale efficace del farmaco può non essere legata alla concentrazione plasmatica. In alternativa, la modulazione di un parametro desiderato, per esempio la stimolazione dell'eritropoietina endogena, può essere ottenuta mediante 1) somministrazione di una dose di carico seguita da una dose di mantenimento, 2) somministrazione di una dose di induzione per ottenere rapidamente il parametro desiderato, per es., i livelli di eritropoietina, all'interno di un intervallo bersaglio, seguita da una dose di mantenimento inferiore per mantenere l'ematocrito, per esempio, all'interno di un intervallo bersaglio desiderato, oppure 3) dosi intermittenti ripetute.

Naturalmente, la quantità di composto o di composizione somministrata dipenderà da una varietà di fattori, tra cui sesso, età e peso del soggetto sottoposto a trattamento, gravità del disturbo, modalità di somministrazione e giudizio del medico prescrivente.

Se si desidera, le presenti composizioni possono venire presentate in una confezione o in un dispositivo erogatore contenente una o più forme di dosaggio unitarie contenenti l'ingrediente attivo. Una tale confezione o un tale dispositivo può comprendere, per esempio una lamina di metallo o plastica, come una confezione blister. La confezione o il dispositivo erogatore può essere accompagnata/o da istruzioni per la somministrazione. Le formulazioni farmaceutiche dell'invenzione formulate in un eccipiente farmaceutico compatibile possono anche venire preparate, poste in un contenitore appropriato, ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata. Le condizioni idonee indicate sull'etichetta possono includere il trattamento di condizioni, disturbi o malattie in cui l'anemia costituisce un'indicazione principale.

Metodi della divulgazione

La presente divulgazione fornisce un metodo per inibire (impedire e/o ridurre) la fotodegradazione dell'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (Composto A). In una forma di attuazione, il metodo comprende formulare l'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico con una quantità efficace di un agente fotostabilizzante. Una quantità efficace di agente fotostabilizzante è la quantità sufficiente a limitare la quantità di prodotto di fotodegradazione del Composto A che viene prodotta a un livello che è inferiore a circa lo 0,2% peso/peso di Composto A (o 2000 ppm), alle condizioni dell'ICH. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio. In una forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante comprende un colorante. In alcune forme di attuazione, il metodo comprende formulare l'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico con il biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo. In un'ulteriore forma di attuazione, l'agente fotostabilizzante blocca la luce in un intervallo di lunghezze d'onda compreso tra circa 220 e circa 550 nm. In altre forme di attuazione, il colorante è scelto dal gruppo costituito da un colorante nero, un colorante blu, un colorante verde, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni. In un'altra forma di attuazione, il colorante è scelto dal gruppo costituito da un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni. La presente divulgazione fornisce inoltre un metodo per inibire (impedire e/o ridurre) la fotodegradazione dell'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico (Composto A), il metodo comprendendo

formulare l'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico con una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. Nel presente documento sono state descritte varie formulazioni comprendenti agenti fotostabilizzanti.

Il Composto A può essere formulato con l'agente fotostabilizzante in qualsiasi modo convenzionale, per esempio mediante miscelazione o mescolamento del Composto A e dell'agente fotostabilizzante insieme in una polvere secca omogenea, compressione in forme di compressa solide, immissione in capsule, ecc. In alternativa, il Composto A può essere formulato con l'agente fotostabilizzante mediante il rivestimento di un nucleo di compressa comprendente il Composto A con un rivestimento comprendente l'agente fotostabilizzante, oppure racchiudendo un contenuto di capsula comprendente il Composto A all'interno di un involucro di capsula comprendente l'agente fotostabilizzante.

In altre forme di attuazione della divulgazione, il metodo per inibire la fotodegradazione del Composto A può essere ottenuto con un imballaggio fotostabilizzante in alternativa o in aggiunta alla formulazione fotostabilizzante. Esempi di imballaggio fotostabilizzante per compresse o capsule includono, in via non limitativa, contenitori o involucri opachi come un flacone marrone, un flacone rivestito di nero, una fiala color ambra, una confezione blister opaca, una confezione blister realizzata da una pellicola blister contenente un agente fotostabilizzante, e una confezione rivestita con un foglio di alluminio.

Un aspetto dell'invenzione contempla l'utilizzo delle formulazioni farmaceutiche dell'invenzione per l'utilizzo nel trattamento di varie condizioni o vari disturbi, come descritti nel presente documento. Esso fornisce anche le formulazioni farmaceutiche dell'invenzione o la composizione o il farmaco della stessa, per l'utilizzo in un metodo per trattare, pre-trattare o ritardare la progressione o l'insorgenza di varie condizioni o di vari disturbi come descritti nel presente documento.

I farmaci o le composizioni possono venire utilizzati per modulare la stabilità e/o l'attività dell'HIF, e attivare in questo modo l'espressione genica regolata dall'HIF. In un aspetto, i farmaci o le composizioni possono essere utilizzati per inibire o ridurre l'attività di un enzima HIF idrossilasi, in particolare di un enzima HIF proil idrossilasi, per esempio EGLN1, EGLN2 e EGLN3 (rispettivamente conosciuti anche come PHD2, PHD1 e

PHD3), descritti da Taylor (2001, Gene 275:125-132), e caratterizzati da Aravind e Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54), e Bruick and McKnight (2001, Science 294:1337-1340).

Le formulazioni farmaceutiche descritte nel presente documento possono venire utilizzate in metodi per trattare, pre-trattare o ritardare la progressione o l'insorgenza di condizioni associate all'HIF, incluse, in via non limitativa, condizioni anemiche, ischemiche e ipossiche. In varie forme di attuazione, la formulazione farmaceutica viene somministrata immediatamente in seguito a una condizione che produce un'ischemia acuta, per es., infarto del miocardio, embolia polmonare, infarto intestinale, ictus ischemico e danno renale da ischemia-riperfusion. In un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica viene somministrata a un paziente a cui è stata diagnosticata una condizione associata allo sviluppo di un'ischemia cronica, per es., cirrosi cardiaca, degenerazione maculare, embolia polmonare, insufficienza respiratoria acuta sindrome da distress respiratorio, neonatale, e insufficienza cardiaca congestizia. Ancora in un'altra forma di attuazione, la formulazione farmaceutica viene somministrata immediatamente dopo un trauma o una lesione. In altre forme di attuazione, la formulazione farmaceutica può venire somministrata a un soggetto sulla base di condizioni predisponenti, per es., ipertensione, diabete, malattia oclusiva arteriosa, insufficienza venosa cronica, malattia di Raynaud, ulcere cutanee croniche, cirrosi, insufficienza cardiaca congestizia e sclerosi sistemica. Ancora in altre forme di attuazione, la formulazione farmaceutica può venire somministrata per pre-trattare un soggetto per diminuire o prevenire lo sviluppo di un danno tissutale associato a ischemia o ipossia. In altre forme di attuazione, le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate in un metodo per trattare o ritardare la progressione della malattia intestinale infiammatoria, comprese varie forme di colite (per es., la colite ulcerosa) e il morbo di Crohn.

Le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono essere utilizzate in un metodo per trattare l'anemia, per aumentare i livelli di emoglobina nel sangue, e/o per aumentare l'ematocrito, in un soggetto che ne ha bisogno. In un aspetto, le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate in un metodo per trattare l'anemia, per aumentare i livelli di emoglobina nel sangue e/o per aumentare l'ematocrito, in un soggetto con

malattia renale cronica o con malattia renale allo stadio terminale. In un aspetto, le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate in un metodo per trattare l'anemia, per aumentare i livelli di emoglobina nel sangue, e/o per aumentare l'ematocrito, in un soggetto avente un'anemia da malattia cronica.

Le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate anche in un metodo per regolare il metabolismo del glucosio e per realizzare l'omeostasi del glucosio. Inoltre, le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate in metodi per diminuire i livelli di glucosio nel sangue, ridurre la resistenza all'insulina, diminuire i livelli di emoglobina glicata, diminuire i livelli di trigliceridi nel sangue, e migliorare il controllo glicemico in un soggetto, [i quali] vengono anch'essi realizzati somministrando le formulazioni o le composizioni descritte nel presente documento. Le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate anche in metodi per trattare o prevenire diabete, iperglicemia, e altre condizioni associate a livelli aumentati di glucosio nel sangue, [i quali] vengono forniti, così come vengono forniti metodi per trattare o prevenire condizioni associate al diabete, per es., condizioni che sono fattori di rischio per, o che si sviluppano parallelamente a, o in conseguenza di, il diabete.

La formulazione farmaceutica può anche venire utilizzata per aumentare l'eritropoietina endogena (EPO). La formulazione farmaceutica può venire somministrata per prevenire, pre-trattare o trattare condizioni associate all'EPO, incluse, per esempio, condizioni associate ad anemia e a disturbi neurologici. Le condizioni associate ad anemia includono disturbi come malattia renale acuta o cronica, diabete, cancro, ulcere, infezione con virus, per esempio HIV, batteri o parassiti; infiammazione, ecc. Inoltre, le condizioni anemiche possono includere quelle associate a procedure o trattamenti, tra cui, per esempio, radioterapia, chemioterapia, dialisi e chirurgia. In aggiunta, i disturbi associati ad anemia includono emoglobina e/o eritrociti anomali, come osservati in disturbi come anemia microcitica, anemia ipocromica, anemia aplastica, ecc.

In un aspetto, le formulazioni e composizioni farmaceutiche possono venire utilizzate in un metodo per indurre un'eritropoiesi aumentata o completa in un soggetto.

L'invenzione è destinata anche a una formulazione farmaceutica da usare per trattare, pre-trattare o ritardare l'insorgenza di una condizione associata a un disturbo scelto dal gruppo costituito da disturbo anemici, disturbi

neurologici e/o lesioni comprendenti casi di ictus, trauma, epilessia e malattia neurodegenerativa; ischemia cardiaca compresi, in via non limitativa, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca congestizia; ischemia epatica, compresa, in via non limitativa, la cirrosi cardiaca; ischemia renale, comprese, in via non limitativa, insufficienza renale acuta e insufficienza renale cronica; disturbi vascolari periferici, ulcere, ustioni e ferite croniche; embolia polmonare; e danno da ischemia-riperfusion. In un aspetto, le formulazioni e le composizioni possono venire utilizzate in un metodo per il trattamento della sclerosi multipla e/o per aumentare la neurogenesi. In un ulteriore aspetto, le formulazioni e le composizioni possono venire utilizzate in un metodo per ridurre la pressione del sangue o per impedire un aumento della pressione del sangue, e per trattare o prevenire l'ipertensione o la pre-ipertensione in un soggetto, compresi, in via non limitativa, soggetti aventi una malattia renale.

In un'altra forma di attuazione, la presente invenzione fornisce formulazioni e composizioni per l'uso in un metodo per migliorare la funzione renale in un soggetto avente, o a rischio di sviluppare, una funzione renale compromessa, il metodo comprendendo somministrare al soggetto un agente che inibisce l'attività del fattore inducibile da ipossia (HIF) idrossilasi.

In un altro aspetto, le formulazioni e le composizioni possono venire utilizzate in un metodo per la regolazione della trasformazione del ferro e per il trattamento/la prevenzione di condizioni associate a mancanze relative al ferro e/o alla trasformazione del ferro. In certi aspetti, l'invenzione contempla l'utilizzo delle formulazioni e delle composizioni in metodi per aumentare il ferro sierico, per aumentare la saturazione della transferrina, per aumentare i livelli di recettore solubile della transferrina, e per aumentare i livelli di ferritina sierica in un soggetto.

In un altro aspetto, le formulazioni e le composizioni possono venire utilizzate in metodi per il trattamento del colesterolo elevato riducendo il livello circolante di colesterolo totale e in particolare riducendo il livello circolante di colesterolo lipoproteico a bassa densità e/o di colesterolo lipoproteico a bassissima densità, e/o aumentando il rapporto di colesterolo lipoproteico ad alta densità/colesterolo lipoproteico a bassa densità.

Metodi per utilizzare inibitori dell'HIF proli idrossilasi, e in particolare il Composto A, per trattare varie condizioni e vari disturbi sono stati descritti in numerose pubblicazioni, tra cui le Pubblicazioni di Domanda di Brevetto statunitense nn. 2003/0176317, 2003/0153503, 2004/0204356, 2004/0235082, 2005/0020487,

2007/0042937, 2007/0004627, 2006/0276477, 2007/0293575, 2012/0149712, 2007/0259960, 2007/0292433, 2011/0039878, 2011/0039885, 2010/0144737, 2011/0039879 e 2011/0263642; Pubblicazioni PCT nn. WO2012/097329, WO2012/097331, WO2013/070908 e WO2013/134632.

La divulgazione è destinata anche a un metodo per inibire l'attività di almeno un enzima idrossilasi che modifica la subunità alfa del fattore inducibile da ipossia. L'enzima HIF idrossilasi può essere una prolil idrossilasi includente, in via non limitativa, il gruppo costituito da EGLN1, EGLN2 ed EGLN3 (rispettivamente conosciuti anche come PHD2, PHD1 e PHD3), descritto da Taylor (2001, Gene 275:125-132), e caratterizzato da Aravind and Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54), e Bruick and McKnight (2001, Science 294:1337-1340). Il metodo comprende porre l'enzima a contatto con il Composto A. In alcune forme di attuazione, l'enzima HIF idrossilasi è un'asparaginil idrossilasi o una prolil idrossilasi. In altre forme di attuazione, l'enzima HIF idrossilasi è un fattore che inibisce l'HIF, l'EGLN1, EGLN2 o l'EGLN3 umano.

ESEMPI

Esempio di Riferimento 1. Esposizione Alla Luce Solare a Stato Solido del Composto A

Circa 500 mg di polvere secca del Composto A sono stati collocati in una borsa in polietilene da 1 gallone ed esposti alla luce solare per due mesi consecutivi durante le ore di luce diurna. La polvere era in uno strato molto sottile e la borsa è stata agitata spesso per accertarsi che tutta la polvere fosse esposta alla luce solare, e non solo lo strato superiore. A fini comparativi, un campione di controllo di polvere del Composto A è stato conservato in una fiala color ambra al buio per la stessa quantità di tempo. Dopo due mesi, un'ispezione visiva dei due campioni indicava che il campione esposto alla luce era diventato di colore bianco sporco rispetto al campione di controllo che era giallo. Il campione esposto alla luce e il campione di controllo sono stati analizzati mediante HPLC per valutare le differenze della loro composizione. Il metodo HPLC utilizzava una colonna Zorbax Eclipse XDB-C8, 3,5 μm , 4,6 \times 150 mm a fase inversa. La fase mobile era composta da miscele di acqua e acetonitrile acidificate con acido trifluoroacetico. L'eluizione a gradiente con acetonitrile crescente ha fornito cromatogrammi del campione di controllo del Composto A (FIG. 1, prima dell'esposizione alla luce) e del campione di Composto A esposto alla luce (FIG. 1, dopo l'esposizione alla luce) con rivelazione UV a 230 nm. L'HPLC del campione

esposto alla luce mostra l'aspetto di un nuovo picco, denominato "Prodotto di fotodegradazione" nella FIG. 1. Prima dell'esposizione alla luce solare, la polvere di Composto A aveva un valore di purezza del 99,1% come misurato mediante HPLC a fase inversa, e nessuna singola impurità era presente a un livello superiore allo 0,2% peso/peso (2000 ppm). Dopo l'esposizione alla luce solare, la polvere di Composto A aveva un valore di purezza leggermente inferiore, del 98,4%. Dopo l'esposizione alla luce solare, nel cromatogramma è comparso un nuovo picco che evidenziava una nuova molecola. Il nuovo picco aveva un'area dello 0,34%. Il fatto che la percentuale di area di Composto A sia diminuita con l'esposizione alla luce solare e che sia comparsa la nuova molecola indica che una frazione di Composto A si sta trasformando nella nuova molecola, un prodotto di fotodegradazione.

Esempio 2. Rivestimento Fotostabilizzante di Compresse

È stato osservato che le compresse comprendenti acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico si fotodegradano con l'esposizione alla luce. Per ridurre la fotodegradazione del Composto A nelle compresse, vari rivestimenti sono stati testati in relazione alle loro proprietà fotostabilizzanti.

Le formule di rivestimento Rosa/Pesca testate includevano un rivestimento comprendente

Formula 1: ossido ferro rosso, ossido ferro giallo e biossido di titanio ("Rosa/Pesca #1");

Formula 2: Giallo Tramonto FCF, ossido ferro rosso e biossido di titanio ("Rosa/Pesca #2"); oppure

Formula 3: ossido ferro rosso, ossido ferro giallo e biossido di titanio ("Rosa/Pesca #3").

Le formule di rivestimento rosso testate includevano un rivestimento comprendente

Formula 4: Rosso Allura AC e Indigotina Lacca di Alluminio, e biossido di titanio ("Rosso Allura AC/Indigotina");

Formula 5: Rosso Allura AC Lacca di Alluminio e biossido di titanio ("Rosso Allura AC"); oppure

Formula 6: ossido ferro rosso e biossido di titanio ("Ossido ferro rosso").

Compresse comprendenti 20 mg o 100 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico sono state rivestite, in uno strato distribuito uniformemente, con quantità differenti di agente fotostabilizzante per area superficiale di compressa (mg/cm^2) in una confettatrice con illuminazione ridotta. La Tabella 1 elenca esempi di rivestimenti di compresse a vari livelli, che utilizzano formule di rivestimento differenti.

Il livello di rivestimento al 3%, al 4%, al 4,5% o al 7,5% è la percentuale in peso del materiale di rivestimento rispetto al peso del nucleo di compressa che viene rivestito.

Tabella 1: Esempi di Agenti Fotostabilizzanti per Area Superficiale di Compressa Presenti in Compresse Rivestite a Livelli di Rivestimento Differenti

compressa con dosaggio da 20 mg con un livello target di rivestimento al 3%						
	Formula 1a	Formula 2a	Formula 3a	Formula 4a	Formula 5a	Formula 6a
Rosso Allura AC totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.136	0.123	0.000
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.0005	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale (mg/cm ²)	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000	0.000
Ossido ferro rosso (mg/cm ²)	0.008	0.003	0.005	0.000	0.000	0.134
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.043	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	0.621	0.609	0.661	0.126	0.125	0.639
compressa con dosaggio da 20 mg con livello target di rivestimento al 4%						
	Formula 1b	Formula 2b	Formula 3b	Formula 4b	Formula 5b	Formula 6b
Rosso Allura AC Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.182	0.163	0.000
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0,000	0.001	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale (mg/cm ²)	0.000	0.012	0.000	0.000	0.000	0.000
Ossido ferro rosso (mg/cm ²)	0.010	0.004	0.007	0.000	0.000	0.179

compressa con dosaggio da 20 mg con un livello target di rivestimento al 3%						
	Formula 1a	Formula 2a	Formula 3a	Formula 4a	Formula 5a	Formula 6a
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.057	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	0.828	0.811	0.881	0.168	0.167	0.852
compressa con dosaggio da 20 mg con livello target di rivestimento al 7,5%						
	Formula 1c	Formula 2c	Formula 3c	Formula 4c	Formula 5c	Formula 6c
Rosso Allura AC Totale (mg/cm ²)	0,000	0.000	0.000	0.341	0.306	0.000
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale (mg/cm ²)	0.000	0,023	0.000	0.000	0.000	0.000
Ossido ferro rosso (mg/cm ³)	0.019	0.007	0.013	0.000	0.000	0.336
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.107	0.000	0.013	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	1.552	1.521	1.652	0316	0.314	1.598
compressa con dosaggio da 100 mg con livello target di rivestimento al 3%						
	Formula 1d	Formula 2d	Formula 3d	Formula 4d	Formula 5d	Formula 6d
Rosso Allura AC Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.240	0.216	0.000
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale	0.000	0.016	0.000	0.000	0.000	0.000

compressa con dosaggio da 20 mg con livello target di rivestimento al 7,5%						
	Formula 1c	Formula 2c	Formula 3c	Formula 4c	Formula 5c	Formula 6c
(mg/Cm ²)						
Ossido ferro rosso (mg/cm ²)	0.014	0.005	0.009	0.000	0.000	0.237
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.075	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	1.094	1.073	1.165	0.222	0.221	1.127
compressa con dosaggio da 100 mg con livello target di rivestimento al 4%						
	Formula 1e	Formula 2e	Formula 3e	Formula 4e	Formula 5e	Formula 6e
Rosso Allura AC Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.320	0.288	0.000
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale (mg/cm ²)	0.000	0.021	0.000	0.000	0.000	0.000
Ossido ferro rosso (mg/cm ²)	0.018	0.006	0.013	0.000	0.000	0.316
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.100	0.000	0.013	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	1.459	1.430	1.553	0.297	0.295	1.502
compressa con dosaggio da 100 mg con livello target di rivestimento al 4,5%						
	Formula 1f	Formula 2f	Formula 3f	Formula 4f	Formula 5f	Formula 6f
Rosso Allura AC Totale (mg/cm ²)	0.000	0.000	0.000	0.360	0.324	0.000

compressa con dosaggio da 100 mg con livello target di rivestimento al 4%						
	Formula 1e	Formula 2e	Formula 3e	Formula 4e	Formula 5e	Formula 6e
Indigotina Totale (mg/cm ²)	0.000	0,000	0.000	0.001	0.000	0.000
Giallo Tramonto FCF Totale (mg/cm ²)	0,000	0.024	0.000:	0.000	0.000	0.000
Ossido ferro rosso (mg/cm ²)	0.021	0.007	0.014	0.000	0.000	0.355
Ossido ferro giallo (mg/cm ²)	0.113	0.000	0.014	0.000	0.000	0.000
Biossido di titanio (mg/cm ²)	1.642	1.609	1.747	0.334	0.332	1.690

Le compresse rivestite sono state esposte alla luce (Opzione ICH 2), e testate in reazione alla fotodegradazione misurando la quantità di prodotto di fotodegradazione che era presente, utilizzando l'HPLC a fase inversa. I controlli al buio sono stati avvolti in un foglio di alluminio. Il metodo HPLC a fase inversa utilizzato per quantificare il prodotto di fotodegradazione aveva un limite superiore di quantificazione dello 0,25% o di 2500 ppm. Dove sono stati segnalati valori superiori allo 0,25% o a 2500 ppm, è stato utilizzato un metodo HPLC a fase inversa modificato con un limite superiore di quantificazione più elevato, ma con una sensibilità inferiore. Le Tabelle 2 e 3 mostrano i valori medi (n=10) del prodotto di fotodegradazione (in ppm rispetto al Composto A) per ciascun lotto di compresse rivestite di rosso testato. "ND" sta per non determinato. "NA" sta per non applicabile.

Tabella 2: Fotodegradazione di una Compresa con Dosaggio da 20 mg, con Rivestimenti Rossi

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Valore Medio del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
Rosso Allura AC/	Formula 4a	3%	Opzione ICH 2	1645
Indigotina	Formula 4b	4%	Opzione ICH 2	859

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Valore Medio del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
Rosso Allura AC	Formula 5a	3%	Opzione ICH 2	1816
	Formula 5b	4%	Opzione ICH 2	859
Ossido ferro rosso	Formula 6a	3%	Opzione ICH 2	1304
			Controllo al Buio	2
	Formula 6b	4%	Opzione ICH 2	422
Senza Rivestimento		NA	Controllo al Buio	<2
		NA	Opzione ICH 2	5813

Tabella 3: Fotodegradazione di una Compresse con Dosaggio da 100 mg, con Rivestimenti Rossi

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Valore Medio del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
Rosso Allura AC/ Indigotina	Formula 4d	3%	Opzione ICH 2	241
	Formula 4e	4%	Opzione ICH 2	68
Rosso Allura AC	Formula 5d	3%	Opzione ICH 2	151
	Formula 3e	4%	Opzione ICH 2	37
Ossido ferro rosso	Formula 6d	3%	Opzione ICH 2	52

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Valore Medio del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
	Formula 6e	4%	Opzione ICH 2	8
Senza Rivestimento		NA	Opzione ICH 2	2962

Questi risultati sono illustrati graficamente nelle FIGG. 2A (compressa con dosaggio da 20 mg) e 2B (compressa con dosaggio da 100 mg).

I risultati della fotodegradazione per le compresse rivestite con formule rosa/pesca con livello di rivestimento al 3% o al 4% (riferito al peso del nucleo di compressa), dopo l'esposizione alle condizioni dell'Opzione ICH 2 sono illustrati nella FIG. 3A e nella Tabella 4 per le compresse con dosaggio da 20 mg, e nella FIG. 3B e nella Tabella 5 per le compresse con dosaggio da 100 mg.

Tabella 4: Fotodegradazione di una Compresa con Dosaggio da 20 mg con Rivestimenti Rosa/Pesca

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Media del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
Rosa/Pesca #1	Formula 1a	3%	Opzione ICH 2	≥ 2500
			Controllo al Buio	2
	Formula 1b	4%	Opzione ICH 2	2079
Rosa/Pesca #2	Formula 2a	3%	Opzione ICH 2	≥ 2500
	Formula 2b	4%	Opzione ICH 2	≥ 2500

#3	Formula 3a	3%	Opzione ICH 2	>2500
	Formula 3b	4%	Opzione ICH 2	≥2500

Tabella 5: Fotodegradazione di una Compresa con Dosaggio da 100 mg con Rivestimenti Rosa/Pesca

Formula di Rivestimento		Livello di Rivestimento (peso/peso)	Esposizione alla Luce	Media del Prodotto di fotodegradazione (ppm)
Rosa/Pesca # 1	Formula 1d	3%	Opzione ICH 2	889
	Formula 1e	4%	Opzione ICH 2	115
Rosa/Pesca #2	Formula 2d	3%	Opzione ICH 2	1173
	Formula 2e	4%	Opzione ICH 2	608
Rosa/Pesca #3	Formula 3d	3%	Opzione ICH 2	1885
	Formula 3e	4%	Opzione ICH 2	1138

Esempio 3. Capsula di Gelatina Fotostabilizzante

Anche il Composto A in capsule di gelatina mostra una fotodegradazione dopo l'esposizione alla luce. I rivestimenti delle pellicole di gelatina contenenti varie combinazioni di coloranti sono state testate in relazione alle loro proprietà fotostabilizzanti.

Capsule di gelatina comprendenti acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico in involucri di capsule di gelatina duri trasparenti incolori, sono state ricoperte con una pellicola di gelatina comprendente vari agenti fotostabilizzanti, esposte alla luce secondo l'Opzione ICH 2 descritta nel presente documento, e testate in relazione alla fotodegradazione dell'acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico misurando la quantità di prodotto di fotodegradazione utilizzando l'HPLC a fase

inversa descritta nell'Esempio 1. I risultati rappresentano il valore medio del prodotto di fotodegradazione misurato in 10 capsule.

La composizione delle pellicole di gelatina dura testate è illustrata nella Tabella 6 di seguito.

Tabella 6: Pellicole di Gelatina

	Ingrediente	% peso/peso (riferita al peso dell'involucro di capsula)
Arancione #1	Ossido ferro giallo	1%
	Rosso Allura AC	0.3%
	Bioossido di titanio	1%
Arancione #2	Ossido ferro giallo	1%
	Ossido ferro rosso	0.7%
	Rosso Allura AC	0.3%
	Bioossido di titanio	1%
Arancione #3	Ossido ferro giallo	1%
	Ossido ferro rosso	1%
	Bioossido di titanio	1%
Rosso #1	Ossido ferro rosso	2%
	Bioossido di titanio	1%
Giallo	Ossido ferro giallo	2%
	Bioossido di titanio	1%
Arancione #4	Ossido ferro giallo	1%
	Rosso Allura AC	1%

	Biossido di titanio	1%
Blu	Indigotina	1%
	Biossido di titanio	1%
Rosso #2	Ossido ferro rosso	2%
	Biossido di titanio	0.9%

Come illustrato nella Tabella 7 e nella FIG. 4, i coloranti arancioni offrivano la migliore fotostabilizzazione del Composto A nelle capsule di gelatina dure.

Tabella 7: Fotodegradazione delle Capsule di Gelatina Dure Contenenti il Composto A

Pellicola di Gelatina	Media del Prodotto di Fotodegradazione (ppm)
Controllo alla Luce (Pellicola di Gelatina Assente)	10563
Arancione #1	378
Arancione #2	96
Arancione #3	619
Rosso #1	1500
Giallo	1194
Arancione #4	247
Blu	6100
Rosso #2	1432

Rivendicazioni

1. Compresa comprendente acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni, e in cui

(i) l'agente fotostabilizzante è mescolato nella compresa; oppure

(ii) la compresa comprende un nucleo di compresa e un rivestimento, e l'agente fotostabilizzante è mescolato nel nucleo di compresa; oppure

(iii) la compresa comprende un nucleo di compresa e un rivestimento, e il nucleo di compresa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende l'agente fotostabilizzante.

2. Compresa secondo la rivendicazione 1, in cui l'agente fotostabilizzante blocca la luce a un intervallo di lunghezze d'onda tra 200 e 550 nm.

3. Compresa secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il colorante è scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni.

4. Compresa secondo la rivendicazione 3, in cui

(i) l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio; oppure

(ii) l'agente fotostabilizzante comprende almeno 0,1 mg/cm² di biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da:

a) almeno 0,1 mg/cm² di Rosso Allura AC;

b) almeno 0,1 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio;

c) almeno 0,004 mg/cm² di ossido ferro rosso;

d) almeno 0,009 mg/cm² di ossido ferro giallo;

e) almeno 0,01 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF; e

f) almeno 0,01 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF in lacca di alluminio;

in cui la quantità di agente fotostabilizzante è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa; oppure

(iii) l'agente fotostabilizzante comprende da 0,1 a 2 mg/cm² di biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da:

a) da 0,1 a 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC;

b) da 0,1 a 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio;

c) da 0,004 a 0,4 mg/cm² di ossido ferro rosso;

d) da 0,009 a 0,2 mg/cm² di ossido ferro giallo;

e) da 0,01 a 0,03 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF; e

f) da 0,01 a 0,03 mg/cm² di Giallo Tramonto FCF in lacca di alluminio;

in cui la quantità di agente fotostabilizzante è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa.

5. Compressa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, comprendente un nucleo di compressa e un rivestimento, in cui il nucleo di compressa comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile, e il rivestimento comprende l'agente fotostabilizzante, in cui il rivestimento è presente in una quantità dal 3% all'8% peso/peso riferita al peso del nucleo di compressa.

6. Compressa secondo la rivendicazione 5, in cui

(i) il nucleo di compressa comprende dal 22% al 28% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, riferito al peso del nucleo di compressa, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile; oppure

(ii) la compressa è come in (i) e l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; oppure

(iii) la compressa è come in (i) o (ii), e il nucleo di compressa comprende da 20 mg a 200 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico; oppure

(iv) la compressa è come in (iii) e il nucleo di compressa comprende 20 ±10% mg, 50 ±10% mg o 100 ±10% mg

di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico.

7. Compresa secondo la rivendicazione 5, in cui

(i) l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, Rosso Allura AC Lacca di Alluminio, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, Giallo Tramonto FCF, Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio, Indigotina, Indigotina Lacca di Alluminio, e loro combinazioni; oppure

(ii) la compressa è come in (i) e l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e Rosso Allura AC Lacca di Alluminio; oppure

(iii) la compressa è come in (ii) e il rivestimento comprende da 0,1 a 0,4 mg/cm² di biossido di titanio e da 0,1 a 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio, in cui la quantità di biossido di titanio e di Rosso Allura AC in lacca di alluminio è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa; oppure

(iv) il nucleo di compressa comprende 20 ±10% mg, 50 ±10% mg o 100 ±10% mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'agente fotostabilizzante comprende da 0,1 a 0,4 mg/cm² di biossido di titanio e da 0,1 a 0,4 mg/cm² di Rosso Allura AC in lacca di alluminio, in cui la quantità di biossido di titanio e di Rosso Allura AC in lacca di alluminio è riferita all'area superficiale del nucleo di compressa.

8. Capsula comprendente un contenuto di capsula e un involucro di capsula, in cui il contenuto di capsula comprende acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino] acetico, un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e l'involucro di capsula comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da un colorante blu, un colorante rosso, un colorante arancione, un colorante giallo, e loro combinazioni.

9. Capsula secondo la rivendicazione 8, in cui l'agente fotostabilizzante blocca la luce in un intervallo di lunghezze d'onda tra 200 e 550 nm.

10. Capsula secondo la rivendicazione 8 o 9, in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, e loro combinazioni.

11. Capsula secondo la rivendicazione 10, in cui

(i) l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso e biossido di titanio; oppure

(ii) l'agente fotostabilizzante comprende Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido di titanio; oppure

(iii) l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, Rosso Allura AC, ossido ferro giallo e biossido di titanio; oppure

(iv) l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro rosso, ossido ferro giallo e biossido di titanio; oppure

(v) l'agente fotostabilizzante comprende ossido ferro giallo e biossido di titanio.

12. Capsula secondo la rivendicazione 10, in cui:

(i) l'involucro di capsula comprende dall'1,8% al 6% peso/peso di agente fotostabilizzante, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure

(ii) l'involucro di capsula comprende dal 2% al 3,5% peso/peso di agente fotostabilizzante, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure

(iii) l'involucro di capsula è un involucro di gelatina.

13. Capsula secondo la rivendicazione 8, in cui il contenuto di capsula comprende dal 12% al 15% peso/peso di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossi-isochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, riferito al peso del contenuto di capsula, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, e in cui l'involucro di capsula comprende una quantità efficace di un agente fotostabilizzante, e in cui l'agente fotostabilizzante comprende biossido di titanio e almeno un colorante aggiuntivo scelto dal gruppo costituito da Rosso Allura AC, ossido ferro rosso, ossido ferro giallo, e loro combinazioni.

14. Capsula secondo la rivendicazione 13, in cui

(i) l'eccipiente farmaceuticamente accettabile comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; oppure

- (ii) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico; oppure
- (iii) l'involucro di capsula comprende dal 2% peso/peso al 3,5% peso/peso di agente fotostabilizzante, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure
- (iv) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso e circa lo 0,9% peso/peso di biossido di titanio, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure
- (v) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio, riferiti al peso dell'involucro di capsula; oppure
- (vi) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa lo 0,7% peso/peso di ossido ferro rosso, circa lo 0,3% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio, riferiti al peso dell'involucro di capsula; oppure
- (vii) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa l'1% peso/peso di ossido ferro rosso, circa

l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio, riferiti al peso dell'involucro di capsula; oppure

(viii) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa l'1% peso/peso di Rosso Allura AC, circa l'1% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure

(ix) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro rosso, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio, riferito al peso dell'involucro di capsula; oppure

(x) il contenuto di capsula comprende circa 20 mg o circa 50 mg di acido [(4-idrossi-1-metil-7-fenossiisochinolina-3-carbonil)-ammino]-acetico, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili comprendenti lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica e stearato di magnesio; e in cui l'involucro di capsula è un involucro di gelatina comprendente circa il 2% peso/peso di ossido ferro giallo, e circa l'1% peso/peso di biossido di titanio riferito al peso dell'involucro di capsula,

laddove in ciascun caso "circa" indica approssimazioni che possono variare di $\pm 10\%$ rispetto al valore dichiarato.

15. Compresa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, o capsula secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 14, per l'uso in

(i) un metodo per trattare, pre-trattare o ritardare l'insorgenza o la progressione di una condizione mediata almeno in parte dal fattore inducibile da ipossia (HIF); oppure

(ii) un metodo per trattare, pre-trattare o ritardare l'insorgenza o la progressione dell'anemia.

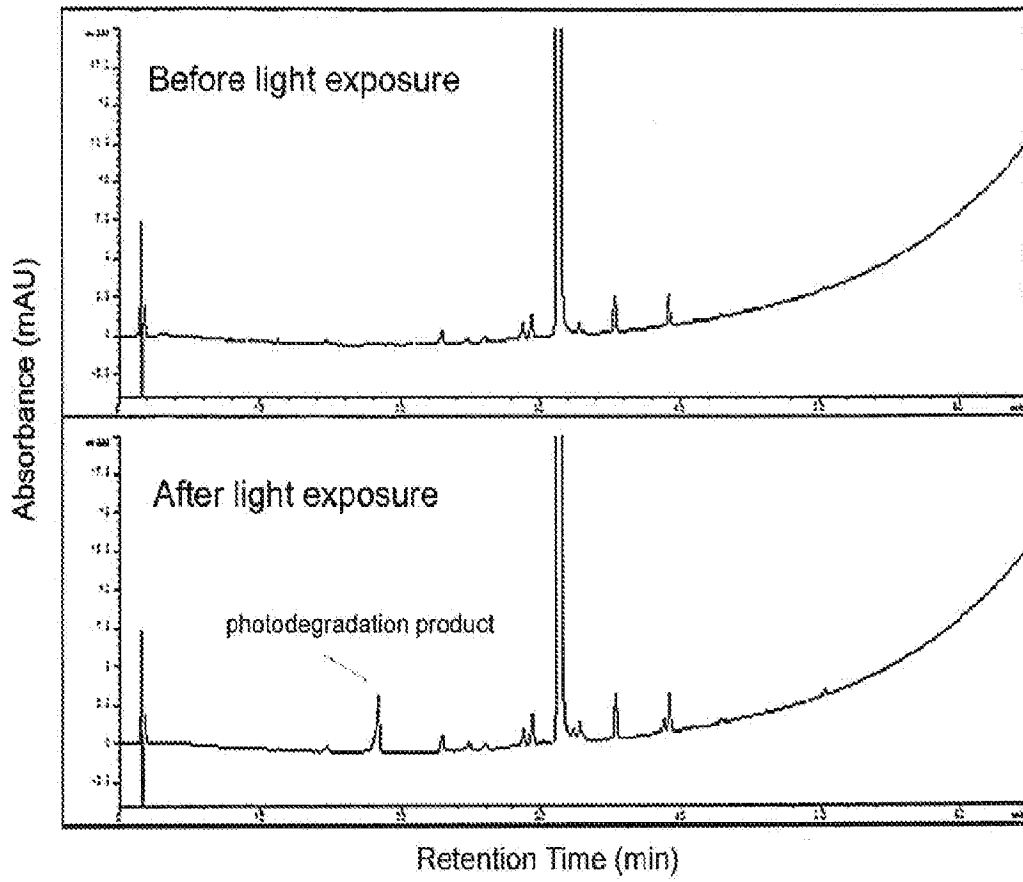


FIG. 1

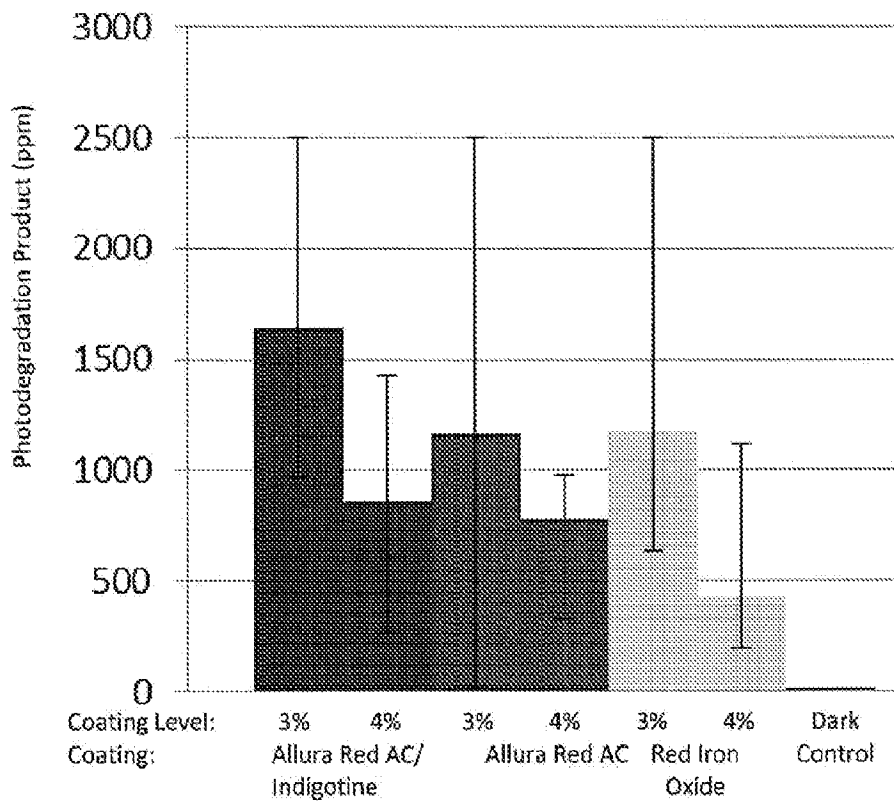


FIG. 2A

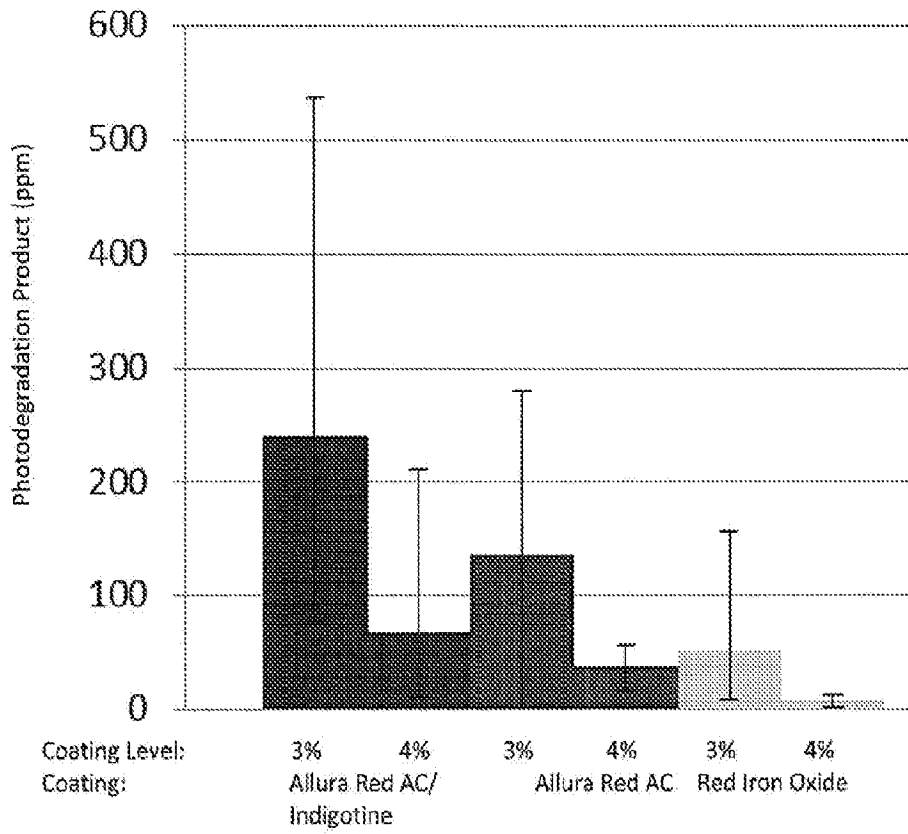


FIG. 2B

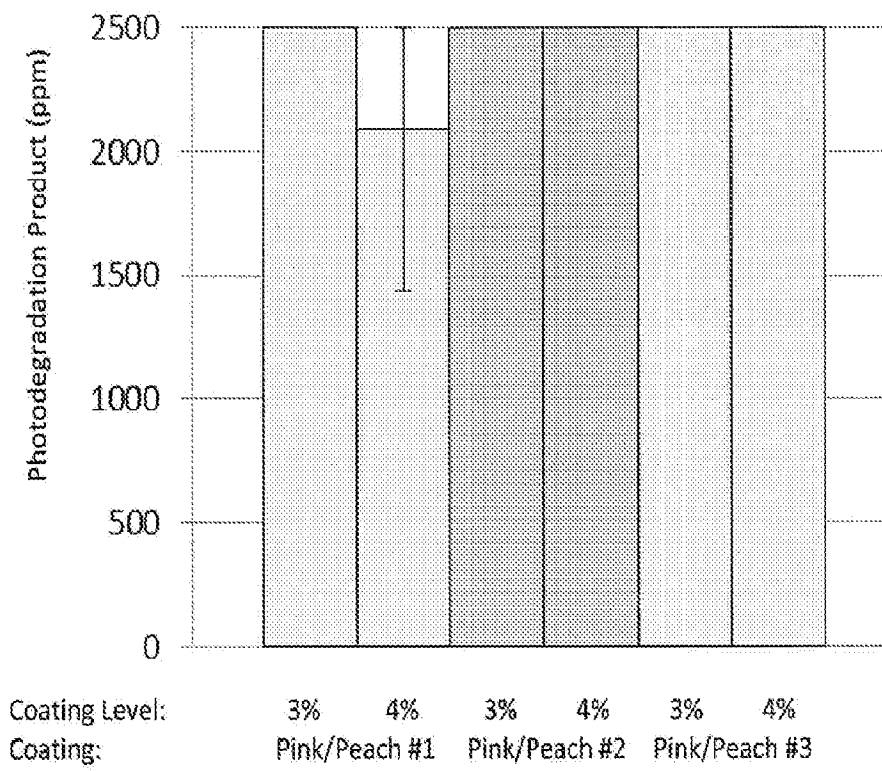


FIG. 3A

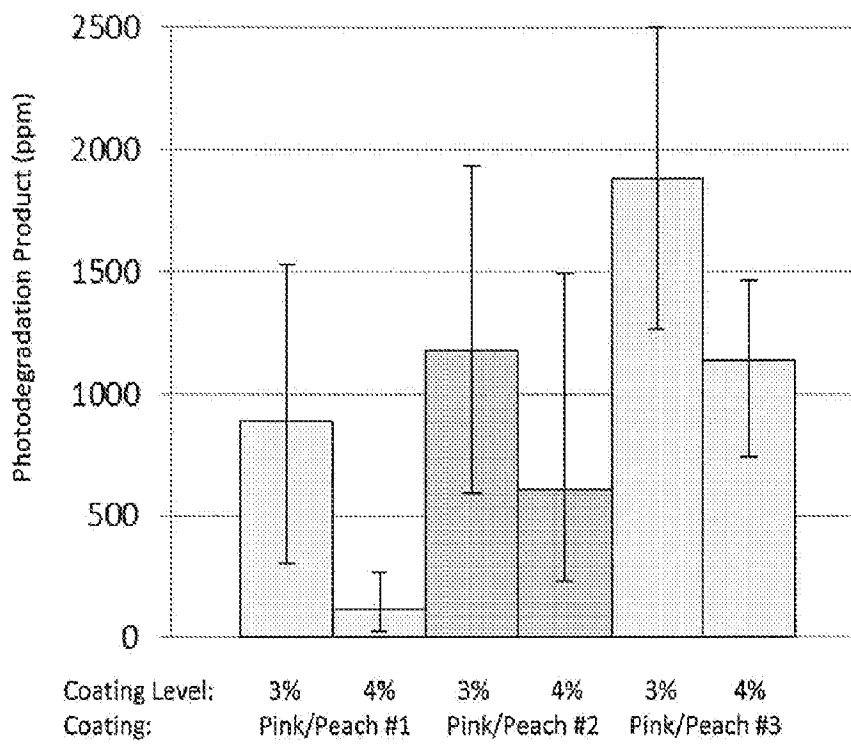


FIG. 3B

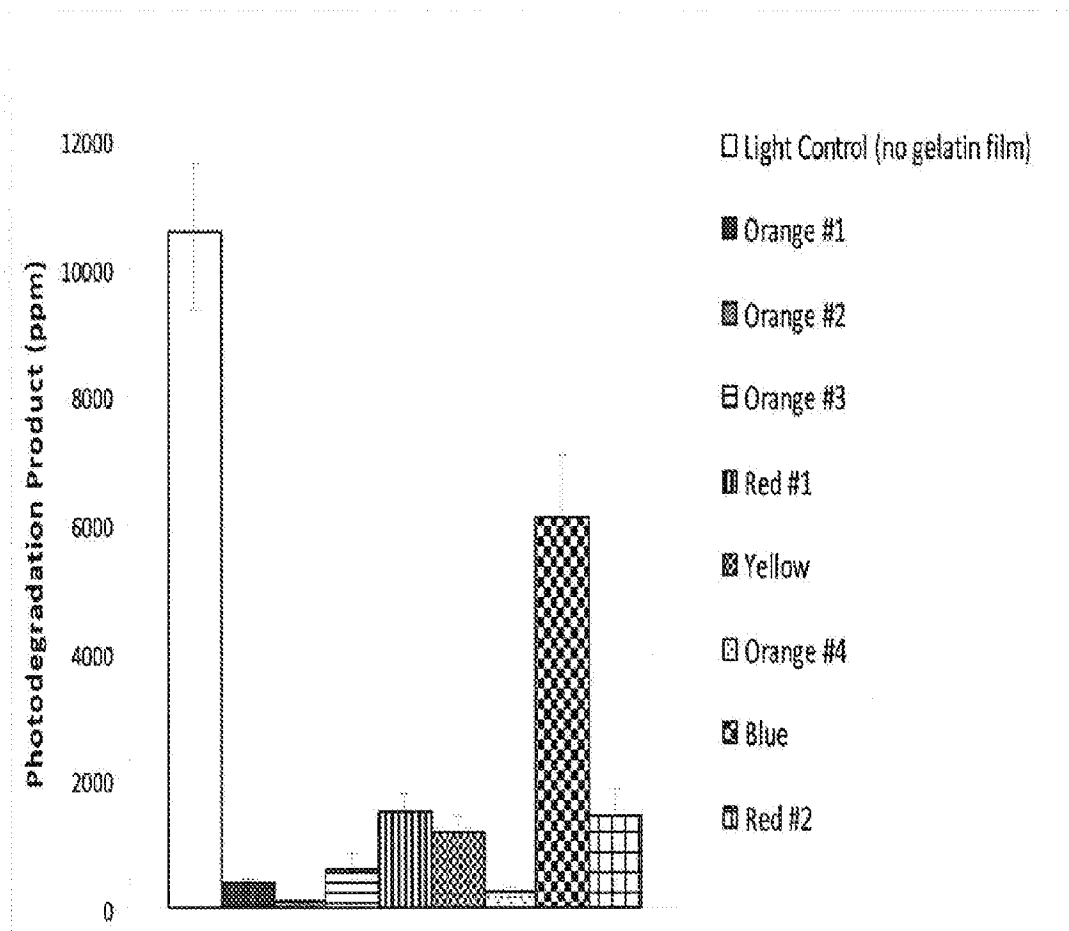


FIG. 4

EX5578R – TRADUZIONE LEGENDE

FIG. 1	
BEFORE LIGHT EXPOSURE	PRIMA DELL'ESPOSIZIONE ALLA LUCE
ABSORBANCE	ASSORBANZA
AFTER LIGHT EXPOSURE	DOPO L'ESPOSIZIONE ALLA LUCE
PHOTODEGRADATION PRODUCT	PRODOTTO DI FOTODEGRADAZIONE
RETENTION TIME	TEMPO DI RITENZIONE
FIG. 2A	
PHOTODEGRADATION PRODUCT	PRODOTTO DI FOTODEGRADAZIONE
COATING LEVEL	LIVELLO DI RIVESTIMENTO
COATING	RIVESTIMENTO
ALLURA RED AC	ALLURA ROSSO AC
INDIGOTINE	INDIGOTINA
RED IRON OXIDE	OSSIDO FERRO ROSSO
DARK CONTROL	CONTROLLO AL BUIO
FIG. 2B	
PHOTODEGRADATION PRODUCT	PRODOTTO DI FOTODEGRADAZIONE
COATING LEVEL	LIVELLO DI RIVESTIMENTO
COATING	RIVESTIMENTO
ALLURA RED AC	ALLURA ROSSO AC
INDIGOTINE	INDIGOTINA
RED IRON OXIDE	OSSIDO FERRO ROSSO
FIGG. 3A – 3B	
PHOTODEGRADATION PRODUCT	PRODOTTO DI FOTODEGRADAZIONE
COATING LEVEL	LIVELLO DI RIVESTIMENTO

COATING	RIVESTIMENTO
PINK/PEACH	ROSA/PESCA
FIG. 4	
PHOTODEGRADATION PRODUCT	PRODOTTO DI FOTODEGRADAZIONE
LIGHT CONTROL [NO GELATIN FILM]	CONTROLLO ALLA LUCE [PELLICOLA DI GELATINA ASSENTE]
ORANGE	ARANCIONE
RED	ROSSO
YELLOW	GIALLO
BLUE	BLU