

## TRADUZIONE

### **Brevetto Europeo n° EP 3 149 000**

Domanda di Brevetto Europeo n° 15733532.4

Depositata in data 26 maggio 2015

5 Titolo: **“SALE TOSILATO CRISTALLINO DI UN INIBITORE SELETTIVO DI PI3K DELTA PER L'USO IN FORMULAZIONI FARMACEUTICHE”**

Titolare: **Rhizen Pharmaceuticals S.A.**, con sede in Fritz Courvoisier  
40, 2300 La Chaux de Fonds / CH

10

\*\*\*

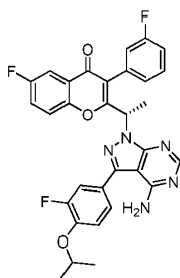
## DESCRIZIONE

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

[0001] La presente invenzione riguarda una forma cristallina di un sale dell'acido p-toluensolfonico (PTSA) dell'inibitore selettivo di PI3K delta (S)-2-(1-  
15 (4-ammino-3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-one (TGR-1202). La presente invenzione riguarda anche composizioni farmaceutiche che lo contengono e il suo uso medico per il trattamento di una patologia o disturbo mediato/a dalla chinasi PI3K, come il cancro.

### **CONTESTO DELL'INVENZIONE**

[0002] TGR-1202, noto chimicamente come (S)-2-(1-(4-ammino-3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-one, ha la seguente struttura chimica:



**[0003]** La preparazione di TGR-1202 e dei suoi sali è descritta nella Pubblicazione Internazionale n. WO 2014/006572 e nella Pubblicazione di brevetto U.S. n. 2014/0011819. TGR-1202 è un farmaco sperimentale attualmente sottoposto a numerosi studi clinici nell'area delle neoplasie ematologiche.

**[0004]** WO 2014/006572 e US 2014/0011819 descrivono la sintesi di TGR-1202 (Esempio B1) e descrivono anche l'attività terapeutica di questa molecola per inibire, regolare e/o modulare la trasduzione del segnale di PI3K.

## 10 **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

**[0005]** La presente invenzione riguarda nuove forme allo stato solido di un sale dell'acido p-toluensolfonico (PTSA) dell'inibitore selettivo di PI3K delta (S)-2-(1-(4-ammino-3-(3-fluoro-4)-isopropossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-one (TGR-1202) ((S)-2-(1-(4-ammino-3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-one 4-metilbensenzolfonato), in cui il sale mostra uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi scelti tra 5,0, 10,1, 22,1 e  $24,5 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  come misurato su un diffrattometro X'PertPRO MPD dotato di tubo radiogeno Cu CFF; e in cui il sale cristallino ha  $d(0,9)$  da 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

**[0006]** I presenti inventori hanno scoperto che le particelle del sale PTSA di TGR-1202 aventi determinate granulometrie mostrano potenziata solubilità e farmacocinetica dopo la somministrazione orale.

**[0007]** In una forma di realizzazione, il sale PTSA ha  $d(0,9)$  da 5 a 25  $\mu\text{m}$ , come da 5 a 15  $\mu\text{m}$ . Il sale PTSA può anche avere  $d(0,5)$  da 1 a 10  $\mu\text{m}$ , come da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$ , da 1 a 5  $\mu\text{m}$ , o da 2,0 a 5  $\mu\text{m}$ . Il sale PTSA può avere  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , come da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ .

5 **[0008]** In un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha  $d(0,5)$  da 1 a 10  $\mu\text{m}$ , come da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$ , da 1 a 5  $\mu\text{m}$ , o da 2,0 a 5  $\mu\text{m}$ . Il sale PTSA può anche avere  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , come da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ . Il sale PTSA può avere  $d(0,9)$  da 5 a 50  $\mu\text{m}$ , come da 5 a 25  $\mu\text{m}$  o da 5 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0009]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA ha  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ , come da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ . Il sale PTSA ha  $d(0,9)$  da 5 a 50  $\mu\text{m}$ , e può avere  $d(0,9)$  da 5 a 25  $\mu\text{m}$  o da 5 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0010]** In un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha una distribuzione granulometrica (PSD) dove

15 (i)  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ ;

(ii)  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ ;

(iii)  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ ; o

20 (iv)  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0011]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha una distribuzione granulometrica (PSD) dove  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ .

25 **[0012]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha

una distribuzione granulometrica (PSD) dove  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ .

**[0013]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha una distribuzione granulometrica (PSD) dove  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 10,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0014]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha una distribuzione granulometrica (PSD) dove  $d(0,1)$  è da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  è da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  è da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0015]** In ancora un'altra forma di realizzazione, al massimo il 5%, al massimo il 3%, al massimo il 2% o al massimo l'1% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 1,0 micron. Allo stesso tempo, almeno il 95%, almeno il 96%, almeno il 97%, almeno il 98%, almeno il 99% o almeno il 99,5% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 100 micron. In una particolare forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . In un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0016]** In ancora un'altra forma di realizzazione, al massimo il 5%, al massimo il 3%, al massimo il 2% o al massimo l'1% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 1,0 micron. Allo stesso tempo, almeno il 95%, almeno il 96%, almeno il 97%, almeno il 98%, almeno il 99% o almeno il

99,5% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 50 micron. In una particolare forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . In un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 50  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

10 **[0017]** In ancora un'altra forma di realizzazione, al massimo il 5%, al massimo il 3%, al massimo il 2% o al massimo l'1% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 1,0 micron. Allo stesso tempo, almeno il 95%, almeno il 96%, almeno il 97%, almeno il 98%, almeno il 99% o almeno il 99,5% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 25 micron. In una particolare forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

15 **[0018]** In ancora un'altra forma di realizzazione, al massimo il 5%, al massimo il 3%, al massimo il 2% o al massimo l'1% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 1,0 micron. Allo stesso tempo, almeno il 95%, almeno il 96%, almeno il 97%, almeno il 98%, almeno il 99% o almeno il 99,5% delle particelle del sale PTSA di TGR-1202 ha una granulometria inferiore a 15 micron. In una particolare forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha anche  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da

5,0 a 25  $\mu\text{m}$ . In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 ha d(0,1) da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , d(0,5) da 2,0 a 5,0  $\mu\text{m}$  e d(0,9) da 5,0 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0019]** Descritto nel presente contesto, il sale PTSA di TGR-1202 presenta uno spettro alla diffrazione di raggi X da polveri (XRPD) sostanzialmente come  
5 mostrato nella Figura 1 (qui di seguito indicata come Forma A).

**[0020]** Anche descritto nel presente contesto, il sale PTSA di TGR-1202 mostra un modello al calorimetro a scansione differenziale (DSC) avente un caratteristico picco endotermico a circa 154 °C (Forma A).

**[0021]** Anche qui descritto, il sale PTSA di TGR-1202 mostra uno spettro alla  
10 XRPD che mostra uno o più picchi scelti tra 5,0, 10,1, 15,9, 16,1, 16,3, 20,0, 22,1 e 24,4  $\pm$  0,05, 0,1 o 0,2 ° 2 $\theta$ . Ad esempio, il sale può presentare uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi (come 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 picchi) scelti tra 5,01, 10,09, 15,91, 16,13, 16,34, 20,00, 22,06 e 24,42  $\pm$  0,05, 0,1 o 0,2 ° 2 $\theta$ .

**[0022]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202  
15 mostra un spettro alla XRPD sostanzialmente come mostrato nella Figura 2 (di seguito indicata come Forma B).

**[0023]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202 mostra un spettro al calorimetro a scansione differenziale (DSC) avente un caratteristico picco endotermico a 146 °C (Forma B).

**[0024]** In ancora un'altra forma di realizzazione, il sale PTSA di TGR-1202  
20 mostra un spettro alla XRPD avente uno o più picchi scelti tra 5,0, 10,1, 22,1 e 24,5  $\pm$  0,05, 0,1 o 0,2 ° 2 $\theta$ . Ad esempio, il sale può presentare uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi scelti tra 5,04, 10,13, 22,11 e 24,45  $\pm$  0,05, 0,1 o 0,2 ° 2 $\theta$ .

**[0025]** Ancora un'altra forma di realizzazione è la Forma B cristallina di un sale  
25

PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica (PSD) che è definita da  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 10  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

**[0026]** Ancora un'altra forma di realizzazione è la Forma B cristallina di un sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica (PSD) che è  
5 definita da  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5 a 25  $\mu\text{m}$ .

**[0027]** Ancora un'altra forma di realizzazione è la Forma B cristallina di un sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica (PSD) che è definita da  $d(0,1)$  da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ,  $d(0,5)$  da 2,0 a 5  $\mu\text{m}$  e  $d(0,9)$  da 5 a 15  $\mu\text{m}$ .

**[0028]** La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica  
10 che comprende un sale PTSA di TGR-1202 secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nel presente contesto (ad esempio, avente una distribuzione granulometrica come definita da qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto) e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

**[0029]** La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica  
15 che comprende la Forma B cristallina di un sale PTSA di TGR-1202 come descritto in qualsiasi forma di realizzazione del presente contesto e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

**[0030]** La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica che comprende la Forma B cristallina di un sale PTSA di TGR-1202 avente una  
20 distribuzione granulometrica come definita in qualsiasi forma di realizzazione del presente contesto e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

**[0031]** Un'altra forma di realizzazione è un sale PTSA di TGR-1202 avente uno spettro alla XRPD sostanzialmente come mostrato nella Figura 2, adatto all'uso  
25 in una composizione farmaceutica per il trattamento di una patologia, disturbo o affezione associata a PI3K, ad esempio una patologia proliferativa come il

cancro.

**[0032]** Un'altra forma di realizzazione è un sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definito in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto, adatto all'uso in una composizione farmaceutica per il  
5 trattamento di una patologia, un disturbo o un'affezione associato/a PI3K, ad esempio, una patologia proliferativa come il cancro.

**[0033]** La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica comprendente la Forma B cristallina di un sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definita in qualsiasi forma di realizzazione  
10 nel presente contesto e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. La composizione farmaceutica può inoltre comprendere uno o più principi attivi aggiuntivi, come altri agenti attivi (come agenti anticancro e gli agenti attivi discussi di seguito).

**[0034]** L'invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica  
15 comprendente un sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definita in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto e un eccipiente farmaceuticamente accettabile. La composizione farmaceutica può inoltre comprendere uno o più principi attivi aggiuntivi, come altri agenti attivi (come agenti anticancro e gli agenti attivi discussi di seguito).

**[0035]** Una forma di realizzazione è una composizione farmaceutica orale  
20 solida (come una compressa) comprendente un sale PTSA di TGR-1202 come qui descritto e uno o più solubilizzanti (come idrossipropil betadex). Il rapporto in peso tra sale PTSA e solubilizzante (come idrossipropil betadex) può variare da circa 1,5:1 a circa 1:1,5. La composizione può inoltre includere uno o più  
25 eccipienti scelti tra agenti sospensivanti (come idrossipropilcellulosa), agenti

disperdenti (come cellulosa microcristallina), disgreganti (come croscarmellosio sodico), lubrificanti (come magnesio stearato) e qualsiasi combinazione di qualsiasi dei precedenti.

**[0036]** In ulteriori forme di realizzazione, il sale PTSA come definito in qualsiasi  
5 forma di realizzazione nel presente contesto ha un eccesso enantiomerico (e.e.) di almeno circa il 60%, almeno circa il 75%, almeno circa l'80%, almeno circa l'85%, almeno circa il 90%, almeno circa il 95%, almeno circa il 98%, almeno circa il 99%, almeno circa il 99,5% o almeno circa il 99,9%.

**[0037]** Ancora un'altra forma di realizzazione è un sale PTSA cristallino di TGR-  
10 1202, in cui (i) il sale cristallino mostra uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi (come 2, 3 o 4 picchi) scelti tra 5,0, 10,1, 22,1, e  $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  e (ii) il sale cristallino è sostanzialmente privo di altre forme allo stato solido del sale PTSA.

**[0038]** Ancora un'altra forma di realizzazione è un sale PTSA cristallino di TGR-  
15 1202, in cui (i) il sale cristallino mostra uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi (come 2, 3 o 4 picchi) scelti tra 5,0, 10,1, 22,1, e  $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$  e (ii) il sale cristallino contiene meno del 5% (come meno del 4%, meno del 3%, meno del 2% o meno dell'1%) di altre forme allo stato solido del sale PTSA.

**[0039]** Un metodo per preparare un sale cristallino di PTSA di TGR-1202 (vale  
20 a dire un sale dell'acido p-toluensolfonico di (S)-2-(1-(4-ammino-3-(3-fluoro-4-isopropossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-one) è qui descritto. Come descritto qui, il metodo comprende la rimozione del solvente da una miscela di un sale PTSA di TGR-1202 e un solvente etere, come di-terz-butiletere, dietiletere, dietilenglicole dietiletere,  
25 diisopropiletere, dimetossietano, dimetossimetano, etile terz-butiletere,

metossietano, 2-(2-metossietossi)etanolo, metile tert-butiletere, 2-  
metiltetraidrofurano, tetraidrofurano e tetraidropirano. La miscela viene  
preferibilmente agitata (ad esempio, per 3, 6, 12 o più ore) prima di rimuovere il  
solvente. Il solvente può essere rimosso mediante essiccazione. In una forma di  
5 realizzazione preferita, il metodo comprende l'agitazione, il filtraggio e  
l'essiccazione di una miscela di un sale PTSA di TGR-1202 e un solvente etere.  
La miscela è preferibilmente una sospensione, che può, ad esempio, essere  
formata sospendendo un sale PTSA di TGR-1202 in un solvente etere.

**[0040]** Nel presente contesto è descritto un metodo per inibire PI3K delta in un  
10 paziente che ne ha necessità somministrando al paziente una quantità efficace  
di un sale PTSA di TGR-1202 (ad esempio, la Forma B cristallina del sale  
PTSA di TGR-1202) e avente una distribuzione granulometrica come definita in  
qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto).

**[0041]** Un metodo per trattare, prevenire e/o inibire una patologia, un disturbo o  
15 una affezione mediato/a dalla protein-chinasi PI3K (come il cancro o altre  
patologie o disturbi proliferativi) in un paziente somministrando al paziente una  
quantità efficace di un sale PTSA di TGR-1202 come descritto qui (ad esempio,  
Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202).

**[0042]** In una forma di realizzazione un sale PTSA di TGR-1202 secondo  
20 l'invenzione (ad esempio, la Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202) è  
per l'uso nel trattamento di una patologia, disturbo o affezione associato/a a  
PI3K. In una forma di realizzazione, la quantità della Forma B cristallina del sale  
PTSA di TGR-1202 somministrata è sufficiente a trattare una patologia, disturbo  
o affezione associato/a a PI3K mediante inibizione di PI3K delta.

25 **[0043]** Viene qui descritto un metodo per trattare una patologia proliferativa

somministrando a un paziente che necessita di tale trattamento una quantità efficace di un sale PTSA di TGR-1202 come qui descritto (ad esempio, Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202). In una forma di realizzazione, la quantità di Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 somministrata è  
5 sufficiente a trattare la patologia proliferativa mediante l'inibizione di PI3K delta.

**[0044]** Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare una patologia proliferativa somministrando a un paziente che necessita di tale trattamento una quantità efficace di un sale PTSA di TGR-1202 come qui descritto (ad esempio, Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202), in combinazione  
10 (simultaneamente o sequenzialmente) con almeno un altro agente anticancro. In una forma di realizzazione, la quantità di sale PTSA di TGR-1202 (ad esempio, Forma B del sale PTSA di TGR-1202) somministrata è sufficiente a trattare (o facilitare il trattamento de) la patologia proliferativa mediante l'inibizione di PI3K delta.

**[0045]** Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare una patologia, un disturbo o una condizione associato/a a PI3K in un paziente, che comprende la somministrazione a un paziente che necessita di tale trattamento di una quantità efficace di un sale PTSA di TGR-1202 come descritto nel presente  
15 contesto (ad esempio, Forma B cristallina di PTSA sale di TGR-1202), opzionalmente miscelato con almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In particolari forme di realizzazione, la composizione comprende una quantità terapeutamente efficace di Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 secondo qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto (ad  
20 esempio, una Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definito in qualsiasi forma di realizzazione  
25

nel presente contesto) per il trattamento di una patologia, disturbo o affezione associato/a a PI3K.

**[0046]** Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare il cancro in un paziente, che comprende la somministrazione al paziente di una composizione farmaceutica comprendente un sale PTSA di TGR-1202 come descritto nel  
5 presente contesto (ad esempio, Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202), facoltativamente miscelato con almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile. In particolari forme di realizzazione, la composizione comprende una quantità terapeuticamente efficace di Forma B cristallina di sale PTSA di  
10 TGR-1202 secondo qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto (ad esempio, una Forma B cristallina di sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definito in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto) per il trattamento del cancro in un paziente.

**[0047]** La Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 secondo qualsiasi  
15 forma di realizzazione nel presente contesto (ad esempio, una Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definita in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto) è utile nel trattamento di una varietà di cancri, inclusi, ma non limitati a, i seguenti:

- carcinoma, incluso quello di vescica, mammella, colon, rene, fegato,  
20 polmone (incluso il cancro polmonare a piccole cellule) esofago, cistifellea, utero, ovaio, testicoli, laringe, cavità orale, tratto gastrointestinale (ad esempio esofago, stomaco, pancreas), cervello, cervice, tiroide, prostata, sangue e pelle (incluso carcinoma spinocellulare);
- tumori emopoietici della linea linfoide, inclusi leucemia, leucemia  
25

linfocitica acuta, leucemia linfoblastica acuta, linfoma a cellule B, linfoma a cellule T, linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, linfoma a cellule capellute e linfoma di Burkett;

- tumori emopoietici della linea mieloide, incluse leucemie mieloidi acuta e cronica, sindrome mielodisplastica e leucemia promielocitica;
- tumori di origine mesenchimale, incluso fibrosarcoma e rhabdomiosarcoma;
- tumori del sistema nervoso centrale e periferico, inclusi astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannoma; e
- altri tumori, inclusi melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentoso, cheratoacantoma, cancro follicolare della tiroide e sarcoma di Kaposi.

**[0048]** Il sale PTSA di TGR-1202 qui descritto (inclusa la Forma B cristallina) come modulatore dell'apoptosi è utile nel trattamento, nella prevenzione e nell'inibizione del cancro (inclusi, ma non limitati a, quei tipi qui menzionati).

**[0049]** Il sale PTSA di TGR-1202 qui descritto (inclusa la Forma B cristallina) è utile nella chemioprevenzione del cancro. La chemioprevenzione prevede l'inibizione dello sviluppo di cancro invasivo mediante il blocco dell'evento mutageno iniziatore, il blocco della progressione delle cellule pre-maligne che hanno già subito un trauma o l'inibizione di recidiva tumorale. Il sale PTSA, inclusa la sua Forma B, è anche utile nell'inibire l'angiogenesi e le metastasi tumorali. Viene qui descritto un metodo per inibire l'angiogenesi o la metastasi tumorale in un paziente somministrando una quantità efficace di un sale PTSA di TGR-1202 (come la Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202).

**[0050]** Un'altra forma di realizzazione di sale PTSA di TGR-1202 secondo

l'invenzione è per l'uso nel trattamento di una patologia correlata al sistema immunitario (ad esempio una patologia autoimmune), una patologia o un disturbo che implica infiammazione (ad esempio, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, artrite reumatoide, malattie infiammatorie dell'intestino, glomerulonefrite, malattie neuroinfiammatorie, sclerosi multipla, uveite e disturbi del sistema immunitario), cancro o altra patologia proliferativa, una patologia o disturbo epatico/a o una patologia o disturbo renale. Il metodo include la somministrazione di una quantità efficace di uno o più composti della presente invenzione.

10 **[0051]** Esempi di disturbi immunitari che possono essere trattati dai composti della presente invenzione includono, tuttavia senza limitazione, psoriasi, artrite reumatoide, vasculite, malattie infiammatorie croniche intestinali, dermatite, osteoartrite, asma, miopatie infiammatorie, rinite allergica, vaginite, cistite interstiziale, sclerodermia, osteoporosi, eczema, rigetto dell'innesto di trapianto  
15 allogeneico o xenogeneico (organo, midollo osseo, cellule staminali e altre cellule e tessuti), patologia del trapianto contro l'ospite, lupus eritematoso, patologia infiammatoria, diabete di tipo I, fibrosi polmonare idiopatica (IPF) [o alveolite fibrosante criptogenica (CFA) o polmonite interstiziale fibrosante idiopatica], fibrosi polmonare, dermatomiosite, sindrome di Sjogren, tiroidite (ad esempio  
20 tiroidite di Hashimoto e autoimmune), miastenia gravis, anemia emolitica autoimmune, sclerosi multipla, fibrosi cistica, epatite cronica recidivante, cirrosi biliare primitiva, congiuntivite allergica e dermatite atopica.

**[0052]** Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare la leucemia in un paziente somministrando una quantità terapeuticamente efficace di un  
25 composto della presente invenzione. Ad esempio, i composti della presente

invenzione sono efficaci per il trattamento di leucemia linfocitica cronica (CLL), linfoma non-Hodgkin (NHL), leucemia mieloide acuta (AML), mieloma multiplo (MM), linfoma a piccoli linfociti (SLL) e linfoma non-Hodgkin indolente (I-NHL).

**[0053]** Nei suddetti metodi di trattamento, uno o più agenti attivi aggiuntivi  
5 possono essere somministrati con un sale PTSA di TGR-1202, come la Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 come descritto in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto. Ad esempio, il sale PTSA di TGR-1202 come descritto in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto è utile in combinazione (somministrati insieme o in sequenza) con noti trattamenti  
10 anticancro come chemioterapia, radioterapia, terapia biologica, trapianto di midollo osseo, trapianto di cellule staminali o qualsiasi altra terapia anticancro o con uno o più agenti citostatici, citotossici o anticancro o terapia mirata da sola o in combinazione, come ad esempio, tuttavia senza limitazione, agenti che interagiscono con DNA, come fludarabina, cisplatino, clorambucile,  
15 bendamustina o doxorubicina; agenti alchilanti come ciclofosfamide; inibitori della topoisomerasi II, come etoposide; inibitori della topoisomerasi I, come CPT-11 o topotecano; agenti che interagiscono con la tubulina, come paclitaxel, docetaxel o gli epotiloni (ad esempio ixabepilone), presenti in natura o sintetici; agenti ormonali come tamoxifene; inibitori della timidilato sintasi, come 5-  
20 fluorouracile; anti-metaboliti, come metotrexato; altri inibitori delle tirosin-chinasi come Iressa e OSI-774; inibitori dell'angiogenesi; inibitori del EGF; inibitori del VEGF; inibitori della CDK; inibitori della SRC; inibitori del c-Kit; inibitori di Her1/2 e anticorpi monoclonali diretti contro i recettori dei fattori di crescita come erbitux (EGF) ed erceptina (Her2); anticorpi monoclonali anti-CD20 come  
25 rituximab, ublixtumab (TGR-1101), ofatumumab (HuMax; Intracel), ocrelizumab,

veltuzumab, GA101(obinutuzumab), AME-133v (LY2469298, Applied Molecular Evolution), ocaratuzumab (Mentrik Biotech), PRO131921, tositumomab, hA20 (Immunomedics, Inc.), ibritumomab-tiuxetan, BLX-301 (Biolex Therapeutics), Reditux (Dr. Reddy's Laboratories) e PRO70769 (descritto in WO2004/056312);  
5 altri anticorpi monoclonali mirati contro le cellule B come belimumab, atacicept o proteine di fusione come blisibimod e BR3-Fc; altri anticorpi monoclonali come alemtuzumab; CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCV AD (ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, doxorubicina, desametasone, metotrexato, citarabina); R-hyperCV AD (rituximab-hyperCV AD); FCM (fludarabina, ciclofosfamide, mitoxantrone); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamide, mitoxantrone); bortezomib e rituximab; temsirolimus e rituximab; temsirolimus e Velcade®; Iodio-131 tositumomab (Bexxar®) e CHOP-CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamide, carboplatino, etoposide); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamide, rituximab);  
10 FR (fludarabina, rituximab) e D.T. PACE (desametasone, talidomide, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide, etoposide); e altri modulatori delle protein-chinasi.

**[0054]** La Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 come descritto in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto è utile anche in  
20 combinazione (somministrato insieme o in sequenza) con uno o più farmaci antinfiammatori steroidei, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o derivati antinfiammatori immuno-selettivi (ImSAID).

## **BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

### **[0055]**

25 La Figura 1 è uno spettro alla XRPD per il sale PTSA di TGR-1202

preparato mediante il processo descritto nell'Esempio 1 (Forma A).

La Figura 2 è uno spettro alla XRPD per il sale PTSA di TGR-1202 preparato mediante il processo descritto nell'Esempio 2 (Forma B).

La Figura 3 è una traccia DSC per il sale PTSA di TGR-1202 preparato  
5 mediante il processo descritto nell'Esempio 1 (Forma A).

La Figura 4 è una traccia DSC per il sale PTSA di TGR-1202 preparato  
mediante il processo descritto nell'Esempio 2 (Modulo B).

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

**[0056]** Come utilizzato nel presente contesto, si applicano le seguenti  
10 definizioni salvo diversa indicazione.

**[0057]** Quando nel presente contesto vengono utilizzati intervalli per le  
proprietà fisiche come il peso molecolare o le proprietà chimiche, come formule  
chimiche, tutte le combinazioni e sottocombinazioni di intervalli e forme di  
realizzazione specifiche si intendono incluse. Il termine "circa" quando riferito a  
15 un numero o a un intervallo numerico indica che il numero o l'intervallo  
numerico cui si fa riferimento è un'approssimazione all'interno della variabilità  
sperimentale (o all'interno dell'errore sperimentale statistico) e pertanto il  
numero o l'intervallo numerico può variare ad esempio, tra circa l'1% e il 15%  
del numero o dell'intervallo numerico dichiarato. Il termine "comprendente" (e i  
20 termini correlati quali "comprendono" o "comprende" o "avente" o "includente")  
include quelle forme di realizzazione, ad esempio, una forma di realizzazione di  
qualsiasi composizione di materia, composizione, metodo o processo, o simile  
che "è costituita da" o "costituita essenzialmente da" le caratteristiche descritte.

**[0058]** Le seguenti abbreviazioni e termini hanno i significati indicati in tutto il  
25 documento: PI3-K = Fosfoinositide 3-chinasi; e AIDS = Sindrome da

immunodeficienza acquisita.

**[0059]** Le abbreviazioni utilizzate nel presente contesto hanno il loro significato tradizionale all'interno della tecnica chimica e della tecnica biologica, salvo diversa indicazione.

5 **[0060]** Il termine "proliferazione cellulare" si riferisce a un fenomeno per il quale il numero di cellule è cambiato come risultato della divisione. Questo termine comprende anche la crescita cellulare per la quale è cambiata la morfologia cellulare (ad esempio ne è aumentata la dimensione) coerentemente con un segnale proliferativo.

10 **[0061]** Il termine "co-somministrazione", "somministrazione in combinazione con" e loro equivalenti grammaticali, come utilizzati nel presente contesto, comprende la somministrazione di due o più agenti a un animale così che entrambi gli agenti e/o i loro metaboliti siano presenti nell'animale contemporaneamente. La co-somministrazione include la somministrazione  
15 simultanea in composizioni separate, la somministrazione in momenti differenti in composizioni separate o la somministrazione in una composizione in cui sono presenti entrambi gli agenti.

**[0062]** Il termine "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce a quella quantità di un composto descritto nel presente contesto che è  
20 sufficiente a effettuare l'applicazione desiderata incluso, tuttavia senza limitazione, il trattamento della patologia. La quantità terapeuticamente efficace può variare a seconda dell'applicazione desiderata (*in vitro* o *in vivo*), o del soggetto e dell'affezione patologica trattati, ad esempio il peso e l'età del soggetto, la gravità dell'affezione patologica, la modalità di somministrazione e  
25 simili, che possono essere facilmente determinati da un esperto della tecnica

con competenza ordinaria. Il termine si applica anche a una dose che indurrà una particolare risposta nelle cellule bersaglio, ad esempio, la riduzione dell'adesione piastrinica e/o della migrazione cellulare. La dose specifica varierà a seconda dei composti specifici scelti, del regime di dosaggio da seguire, da  
5 se viene somministrato in combinazione con altri composti, dalla tempistica di somministrazione, dal tessuto al quale viene somministrato e dal sistema di rilascio fisico in cui viene veicolato.

**[0063]** Come utilizzato nel presente contesto, i termini "trattamento" e "trattare" si riferiscono a un approccio per ottenere risultati benefici o desiderati inclusi,  
10 tuttavia senza limitazione, un vantaggio terapeutico e/o un beneficio profilattico. Con beneficio terapeutico si indica eliminazione o miglioramento del disturbo sottostante trattato. Inoltre, un beneficio terapeutico si ottiene con l'eliminazione o il miglioramento di uno o più dei sintomi fisiologici associati al disturbo sottostante in modo da osservare un miglioramento nel paziente, nonostante il  
15 fatto che il paziente possa ancora essere affetto dal disturbo sottostante. Per il beneficio profilattico, le composizioni possono essere somministrate a un paziente a rischio di sviluppare una patologia specifica o a un paziente che riporta uno o più dei sintomi fisiologici di una patologia, anche se una diagnosi di questa patologia possa non essere stata realizzata.

**[0064]** Un "effetto terapeutico", quando tale termine viene utilizzato nel presente  
20 contesto, comprende un beneficio terapeutico e/o un beneficio profilattico come descritto in precedenza. Un effetto profilattico include ritardare o eliminare l'aspetto di una patologia o affezione, ritardare o eliminare la comparsa dei sintomi di una patologia o affezione, rallentamento, arresto o inversione della  
25 progressione di una patologia o affezione, o qualsiasi loro combinazione.

**[0065]** Il termine "soggetto" o "paziente" si riferisce a un animale, come un mammifero, ad esempio un essere umano. I metodi descritti nel presente contesto possono essere utili sia in sostanze terapeutiche per esseri umani e applicazioni veterinarie. In alcune forme di realizzazione, il paziente è un mammifero e in alcune forme di realizzazione, il paziente è un essere umano. Per le finalità veterinarie, il termine "soggetto" e "paziente" includono, tuttavia senza limitazione, animali da fattoria inclusi mucche, pecore, maiali, cavalli e capre; animali di compagnia come cani e gatti; animali esotici e/o da zoo; animali di laboratorio inclusi topi, ratti, conigli, cavie e criceti; e pollame come polli, tacchini, anatre e oche.

**[0066]** "Radioterapia" si riferisce all'esposizione di un paziente, utilizzando metodi e composizioni noti al medico specialista, a emettitori di radiazioni come radionuclidi alfa-emettitori (ad esempio radionuclidi di attinio e torio), emettitori di radiazioni del tipo a basso trasferimento di energia lineare (LET) (vale a dire beta-emettitori), emettitori ai elettroni di conversione (ad esempio stronzio-89 e samario-153-EDTMP), o radiazione di alta energia inclusi, senza limitazione, raggi x, raggi gamma e neutroni.

**[0067]** La "trasduzione di segnale" è un processo durante il quale i segnali stimolatori o inibitori sono trasmessi verso e all'interno di una cellula per innescare una risposta intracellulare. Un modulatore di un percorso di trasduzione di segnale si riferisce a un composto che modula l'attività di una o più proteine cellulari mappate sullo stesso percorso di trasduzione del segnale specifico. Un modulatore può aumentare (agonista) o sopprimere (antagonista) l'attività di una molecola di segnalazione.

**[0068]** Il termine "inibizione selettiva" o "inibire selettivamente" come applicato a

un agente biologicamente attivo si riferisce alla capacità dell'agente di ridurre selettivamente l'attività di segnalazione del bersaglio rispetto a un'attività di segnalazione fuori bersaglio, per mezzo dell'interazione diretta o indiretta con il bersaglio.

5 **[0069]** Come utilizzato nel presente contesto, il termine "inibitore selettivo di PI3-chinasi  $\delta$ " si riferisce generalmente a un composto che inibisce l'attività di PI3-chinasi isoforma  $\delta$  in modo più efficace rispetto agli altri isoformi della famiglia PI3K (alfa, beta e gamma). Ad esempio, l'inibitore selettivo di PI3-chinasi  $\delta$  può fare riferimento a un composto che mostra una concentrazione inibitoria del  
10 50% (IC50) rispetto alla I PI3-chinasi di tipo delta che è almeno 10 volte, almeno 20 volte, almeno 50 volte, almeno 100 volte, o inferiore rispetto alla IC50 dell'inibitore rispetto al resto delle I PI3-chinasi di altro tipo (vale a dire, alfa, beta e gamma).

**[0070]** L'inibizione di PI3-chinasi  $\delta$  può essere di beneficio terapeutico nel  
15 trattamento di varie affezioni, ad esempio, affezioni caratterizzate da una risposta infiammatoria incluse, tuttavia, malattie autoimmuni, patologie allergiche e patologie artritiche. Fondamentalmente, l'inibizione della funzione di PI3-chinasi  $\delta$  non sembra influenzare le funzioni biologiche come la vitalità e la fertilità.

20 **[0071]** La "risposta infiammatoria", come utilizzato nel presente contesto, è caratterizzata da rossore, calore, rigonfiamento e dolore (vale a dire, infiammazione) e tipicamente implica lesione o distruzione dei tessuti. Una risposta infiammatoria è solitamente una risposta protettiva localizzata innescata dalla lesione o dal danno dei tessuti che serve a distruggere, diluire o  
25 isolare (sequestrare) sia l'agente lesivo sia il tessuto leso. Le risposte

infiammatorie sono particolarmente associate all'afflusso di leucociti e/o chemiotassi leucocitaria (ad esempio neutrofili). Le risposte infiammatorie possono derivare da infezione con organismi patogeni e virus, non infettivo indica ad esempio trauma o ri-perfusione in seguito a infarto del miocardio o ictus, risposte immunitarie ad antigeni estranei e malattie autoimmuni. Le risposte infiammatorie sottoponibili a trattamento con i metodi e i composti descritti nel presente contesto comprendono affezioni associate a reazioni del sistema di difesa specifico nonché ad affezioni associate a reazioni del sistema di difesa non specifico.

10 **[0072]** I metodi terapeutici includono metodi per il trattamento di affezioni associate all'attivazione delle cellule infiammatorie. "Attivazione delle cellule infiammatorie" si riferisce all'induzione mediante uno stimolo (inclusi, tuttavia senza limitazione, citochine, antigeni o autoanticorpi) di una risposta cellulare proliferativa, la produzione di mediatori solubili (inclusi, tuttavia senza 15 limitazione, citochine, radicali ossigeno, enzimi, prostanoidi o ammine vasoattive), oppure l'espressione sulla superficie cellulare di nuovi o numeri aumentati di mediatori (inclusi, tuttavia senza limitazione, antigeni di istocompatibilità principali o molecole di adesione cellulare) in cellule infiammatorie [inclusi, tuttavia senza limitazione, monociti, macrofagi, linfociti T, 20 linfociti B, granulociti (leucociti polimorfonucleari inclusi neutrofili, basofili ed eosinofili), mastociti, cellule dendritiche, cellule di Langerhans e cellule endoteliali]. Risulterà chiaro a un esperto della tecnica che l'attivazione di uno o una combinazione di questi fenotipi in queste cellule può contribuire all'iniziazione, perpetrazione o esacerbazione di un'affezione infiammatoria.

25 **[0073]** "Patologia autoimmune", come utilizzato nel presente contesto, si

riferisce a qualsiasi gruppo di disturbi in cui la lesione tissutale è associata a risposte umorali o cellulo-mediate verso i costituenti propri dell'organismo.

**[0074]** "Rigetto di trapianto", come utilizzato nel presente contesto, si riferisce a una risposta immunitaria diretta contro il tessuto innestato [inclusi organi o  
5 cellule (ad esempio midollo osseo)], caratterizzata da una perdita di funzione del tessuto innestato e circostante, dolore, gonfiore, leucocitosi e trombocitopenia.

**[0075]** "Patologia allergica", come utilizzato nel presente contesto, si riferisce a qualsiasi sintomo, danno tissutale o perdita di funzione tissutale risultante da  
10 allergia.

**[0076]** "Patologia artritica", come utilizzato nel presente contesto, si riferisce a qualsiasi patologia che è caratterizzata da lesioni infiammatorie delle articolazioni attribuibili a una varietà di eziologie.

**[0077]** "Dermatite", come utilizzato nel presente contesto, si riferisce a una  
15 grande famiglia di patologie della pelle che sono caratterizzate dall'infiammazione della pelle attribuibili a una varietà di eziologie.

**[0078]** Il termine "distribuzione granulometrica" di una polvere, o materiale granulare, o particelle disperse in un fluido, come qui utilizzato, è un elenco di  
20 valori o una funzione matematica che definisce le quantità relative di particelle presenti, separate per dimensione. I valori  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  e  $d(0,9)$  indicano che il 10%, 50% e 90% delle particelle misurate erano inferiori o uguali alla dimensione dichiarata. Ad esempio, i valori di  $d(0,1) = 3$ ,  $d(0,5) = 10$  e  $d(0,9) = 100$  indicano che il 10% delle particelle era inferiore o uguale a 3  $\mu\text{m}$ , il 50% era inferiore o uguale a 10  $\mu\text{m}$  e il 90% era inferiore o uguale a 100  $\mu\text{m}$ .

25 **[0079]** I termini  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  e  $d(0,9)$  si riferiscono alla dimensione delle maglie

di un singolo setaccio fittizio che consente il passaggio del 10%, 50% o 90% del totale di tutte le particelle del campione. Pertanto  $d(0,1) = 2 - 100 \mu\text{m}$  indica che il limite superiore dell'intervallo di granulometria che definisce il 10% delle particelle più piccole nel campione è compreso tra  $2 \mu\text{m}$  e  $100 \mu\text{m}$ . Pertanto, il  
5 10% delle particelle totali ha una granulometria non superiore al valore  $d(0,1)$ , il che significa in questo caso che hanno una dimensione massima da  $2 \mu\text{m}$  a  $100 \mu\text{m}$ .

### **Composizioni farmaceutiche**

**[0080]** La presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica  
10 comprendente un sale PTSA di TGR-1202 secondo la presente invenzione e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. Ad esempio, il sale PTSA di TGR-1202 secondo l'invenzione può avere la distribuzione granulometrica qui descritta e/o proprietà cristalline qui descritte.

**[0081]** In un aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione  
15 farmaceutica che comprende la Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 secondo qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto (ad esempio, una Forma B cristallina del sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definita in qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto) e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili. In una forma di  
20 realizzazione, la composizione farmaceutica include una quantità terapeuticamente efficace di Forma B cristallina di sale PTSA di TGR-1202 secondo qualsiasi forma di realizzazione nel presente contesto (ad esempio, una Forma B cristallina di sale PTSA di TGR-1202 avente una distribuzione granulometrica come definita qualsiasi forma di realizzazione nel presente  
25 contesto). La composizione farmaceutica può includere uno o più principi attivi

aggiuntivi come descritto nel presente contesto.

**[0082]** Gli eccipienti possono essere scelti tra diluenti, cariche, sali, disgreganti, leganti, lubrificanti, antiagglomeranti, agenti disperdenti, agenti sospensivanti, agenti umettanti, matrici a rilascio controllato, coloranti, aromatizzanti, tamponi, stabilizzanti, solubilizzanti e loro combinazioni.

**[0083]** Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere somministrate da sole o insieme a uno o più altri agenti attivi. Ove desiderato, i composti in oggetto e uno o più altri agenti possono essere miscelati in una preparazione oppure entrambi i componenti possono essere formulati in preparazioni separate per utilizzarli in combinazione separatamente o allo stesso tempo.

**[0084]** I sali PTSA di TGR-1202 e le composizioni farmaceutiche descritti nel presente contesto possono essere somministrati mediante qualsiasi via che consenta il rilascio di TGR-1202 presso il sito di azione, come via orale, boccale, intranasale, topica (ad esempio transdermica), intraduodenale, parenterale (includere via endovenosa, intrarteriosa, intramuscolare, intravascolare, intraperitoneale o mediante iniezione o infusione), intradermica, per via intramammaria, intratecale, intraoculare, retrobulbare, intrapolmonare (ad esempio farmaci aerosolizzati) o sottocutanea (inclusa somministrazione depot per rilascio a lungo termine, ad esempio incastrato sotto la capsula splenica, nel cervello o nella cornea), sublinguale, anale, rettale, vaginale o mediante impianto chirurgico (ad esempio incastrato sotto la capsula splenica, nel cervello o nella cornea).

**[0085]** Le composizioni possono essere somministrate in forma solida, semisolida, liquida o gassosa, oppure possono essere in polvere secca, come

in forma liofilizzata. Le composizioni farmaceutiche possono essere imballate in forme opportune per il rilascio, incluse, ad esempio, forme di dosaggio solide, come capsule, bustine, cialde, gelatine, cartine, compresse, supposte, pellet, pillole, pastiglie e losanghe. Il tipo di imballaggio generalmente dipenderà dalla  
5 via di somministrazione desiderata. Sono anche contemplate formulazioni a rilascio prolungato impiantabili, come le formulazioni transdermiche.

**[0086]** La quantità del sale PTSA di TGR-1202 da somministrare dipende dal mammifero trattato, dalla gravità del disturbo o affezione, dalla velocità di somministrazione, dalla disposizione del composto e dalla discrezione del  
10 medico prescrittore. Tuttavia, un dosaggio efficace rientra nell'intervallo tra circa 0,001 e circa 100 mg per kg di peso corporeo al giorno, preferibilmente tra 1 e circa 35 mg/kg/die, in dosi singole o divise. Per un soggetto umano di 70 kg, questa quantità varierebbe da circa 0,05 a 7 g/die, preferibilmente da circa 0,05 a circa 2,5 g/die. Una quantità efficace del sale PTSA di TGR-1202 descritto nel  
15 presente contesto può essere somministrata in dosi singole o multiple (ad esempio, due o tre volte al giorno).

**[0087]** Il sale PTSA di TGR-1202 descritto nel presente contesto può essere utilizzato insieme a uno o più tra agenti anticancro (ad esempio agenti chemioterapici), anticorpi terapeutici e trattamento con radiazioni.

20 **[0088]** Il sale PTSA di TGR-1202 descritto nel presente contesto può essere formulato o somministrato congiuntamente ad altri agenti che agiscono per attenuare i sintomi delle affezioni infiammatorie come encefalomielite, asma e altre patologie descritte nel presente contesto. Questi agenti includono i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

25 **[0089]** Preparazioni di varie composizioni farmaceutiche sono note nella

tecnica. *Si vedano* ad esempio, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, a cura di, Handbook of Clinical Drug Data, Decima edizione, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, a cura di, Principles of Drug Action, Terza edizione, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, a cura di, Basic and Clinical Pharmacology, Nona edizione, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, a cura di, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Decima edizione, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20a Edizione, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Trentaduesima edizione (The Pharmaceutical Press, London, 10 1999).

**[0090]** In una forma di realizzazione il sale PTSA di TGR-1202 descritto nel presente contesto viene somministrato a una dose scelta per produrre una concentrazione di composto nel sangue tra circa 20 e 5.000 ng/mL, e mantenere tale concentrazione durante un periodo di circa 6 - 24 ore in seguito alla somministrazione. In un'altra forma di realizzazione specifica, la dimensione e la frequenza della dose sono scelte per ottenere una concentrazione di composto nel sangue compresa tra circa 50 e 2.500 ng/mL e mantenere quella concentrazione durante un periodo di circa 6 - 24 ore dal momento della somministrazione. In alcune forme di realizzazione, la dimensione e la frequenza della dose sono scelte per ottenere una concentrazione di TGR-1202 nel sangue che rientra tra circa 100 e 1.500 ng/mL in seguito alla somministrazione. In alcune forme di realizzazione, la dimensione e la frequenza della dose sono scelte per raggiungere una concentrazione di TGR-1202 nel sangue compresa tra circa 100 e 750 ng/mL per un periodo di circa 6 - 25 24 ore dal momento della somministrazione. In ulteriori forme di realizzazione,

la dimensione e la frequenza della dose sono scelte per ottenere un livello plasmatico di  $C_{max}$ , di sale PTSA di TGR-1202 che è di almeno circa 300 ng/mL e non supera circa 10.000 ng/mL.

### **Metodi di trattamento**

5 **[0091]** Qui, sono descritti anche metodi per usare i composti e le composizioni farmaceutiche della presente invenzione per trattare affezioni patologiche, incluse, ma non limitate a, malattie associate al malfunzionamento di uno o più tipi di chinasi PI3.

10 **[0092]** Una descrizione dettagliata delle affezioni e dei disturbi mediati dall'attività della chinasi PI3  $\delta$  è descritta, ad esempio, nelle Pubblicazioni Internazionali nn. WO 2001/81346, WO 2010/123931, WO 2010/0111432 e WO 2010/057048, e nella pubblicazione U.S. n. US 2005/043239.

15 **[0093]** I metodi di trattamento descritti nel presente contesto comprendono la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione. Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare un disturbo infiammatorio, incluse le malattie autoimmuni in un mammifero. Il metodo comprende la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della presente invenzione.

20 **[0094]** Si comprenderà che i metodi di trattamento descritti nel presente contesto sono utili nei campi della medicina umana e della medicina veterinaria. Pertanto, l'individuo da trattare può essere un mammifero, preferibilmente un essere umano, o altri animali. Per le finalità veterinarie, gli individui includono, tuttavia senza limitazione, animali da fattoria inclusi mucche, pecore, maiali, 25 cavalli e capre; animali di compagnia come cani e gatti; animali esotici e/o da

zoo; animali di laboratorio inclusi topi, ratti, conigli, cavie e criceti; e pollame come polli, tacchini, anatre e oche.

**[0095]** Nel presente contesto è descritto un metodo per trattare un disturbo iperproliferativo in un soggetto che comprende la somministrazione a detto  
5 mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della presente invenzione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, detto metodo è correlato al trattamento di cancro come leucemia mieloide acuta, cancro del timo, del polmone, spinocellulare, della pelle, dell'occhio, retinoblastoma, melanoma intraoculare, della cavità orale e  
10 orofaringea, della vescica, gastrico, dello stomaco, pancreatico, della vescica, della mammella, della cervice, della testa, del collo, renale, del rene, del fegato, ovarico, della prostata, coloretale, esofageo, testicolare, ginecologico, tiroideo, CNS, PNS, correlato ad AIDS (ad esempio linfoma e sarcoma di Kaposi) o cancro indotto da virus. In alcune forme di realizzazione, detto metodo si  
15 riferisce al trattamento di un disturbo iperproliferativo non canceroso come l'iperplasia benigna della cute (ad esempio psoriasi), restenosi o prostata (ad esempio ipertrofia prostatica benigna, IPB).

#### **ESEMPI**

**[0096]** Gli esempi e le preparazioni fornite di seguito illustrano ed esemplificano  
20 ulteriormente i metodi di preparazione dei composti e delle composizioni dell'invenzione.

**[0097]** Gli spettri alla XPRD sono stati acquisiti su un diffrattometro X'PertPRO MPD dotato di un tubo a raggi X Cu LFF (45 kV, 40 mA) utilizzando i seguenti parametri di misurazione:

25            Modalità di scansione: continua

Modalità PSD: scansione

Lunghezza PSD: 2,12 o 20

Intervallo di scansione: da 2,5 a 40 o 20

Dimensione dell'incremento: 0,017/incremento

5 Tempo di incremento alla scansione: 12,065 s

Tipo di fenditura di divergenza: automatica

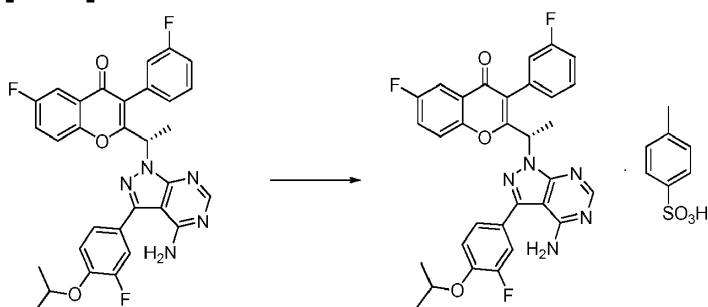
Fascio incidente monocromatico: no

Rotazione: sì

[0098] Gli spettri DSC sono stati acquisiti su un DSCQ2000 V24.11 Build 124.

10 **Esempio 1: Preparazione del sale PTSA di TGR-1202 (Forma A)**

[0099]



[0100] 7100 g di TGR-1202 sono stati caricati in un reattore contenente 56,8 litri di acetone e agitati a temperatura ambiente. Sono stati aggiunti 4680 g di acido p-toluensolfonico e la miscela di reazione è stata riscaldata a una temperatura di 60-65 °C per circa 6 ore. Il solvente è stato rimosso per distillazione a pressione ridotta per ottenere un residuo umido. Il residuo umido è stato degassato e lasciato raffreddare a < 20 °C. Sono stati quindi aggiunti circa 142 litri di dietilere e la miscela risultante è stata agitata per una notte, quindi filtrata per ottenere una massa solida che è stata lavata con dietilere ed essiccata *in vacuo* a produrre una massa solida. La massa solida è stata

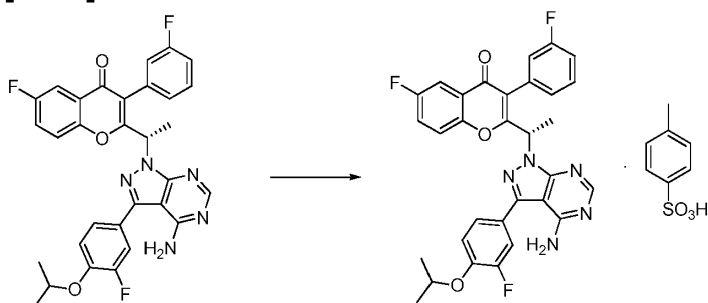
15

20

risospesa in dietiletere, agitata per 6 ore, quindi filtrata per dare una massa solida che è stata successivamente disciolta in 56,8 litri di acetone, filtrata su letto HiFlow e concentrata a pressione ridotta. La massa residua risultante è stata agitata con acqua per una notte, quindi filtrata ed essiccata sotto vuoto per fornire 6600 g del sale PTSA di TGR-1202. HPLC: 99,21% e purezza chirale di 99,64:0,36 (S:R).

### **Esempio 2: Preparazione del sale PTSA di TGR-1202 (Forma B)**

**[0101]**



**[0102]** 1000 g di TGR-1202 sono stati caricati in un reattore contenente 8 litri di acetone e agitati a temperatura ambiente. Sono stati quindi aggiunti 666 g di acido p-toluensolfonico e la miscela di reazione è stata riscaldata a una temperatura di 60-65 °C per circa 6 ore. Il solvente è stato rimosso per distillazione a pressione ridotta per ottenere un residuo umido. Il residuo umido è stato degassato e lasciato raffreddare a < 20 °C. Sono stati aggiunti circa 20 litri di dietiletere e la miscela risultante è stata agitata per una notte, quindi filtrata per ottenere una massa solida che è stata lavata con dietiletere ed essiccata *in vacuo* per ottenere una massa solida che è stata poi essiccata sotto vuoto per fornire 1150 g del sale PTSA di TGR-1202. HPLC: 99,33% e purezza chirale: 99,61:0,39 (S:R).

**[0103]** La Tabella 1 elenca i picchi dello spettro alla XRPD e le relative intensità

di picco per i prodotti degli Esempi 1 e 2.

TABELLA 1

<b>Esempio 1</b>		<b>Esempio 2</b>	
<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>	<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>
5,0111	90,45	5,0368	99,91
6,1947	17,54	6,2245	23,13
7,3344	28,14	7,3722	27,98
7,8955	23,93	7,9120	15,31
8,4677	5,77	8,4862	3,10
10,0914	95,66	10,1351	100,00
12,2407	38,58	12,2720	25,41
13,0311	18,40	12,4494	28,74
13,3639	18,53	13,0607	18,06
15,9118	43,52	13,3947	6,18
16,1260	62,05	15,9313	18,53
16,3442	43,31	16,1429	30,80
17,3580	33,21	16,3476	17,15
17,7652	36,83	16,7829	3,73
18,1828	34,80	17,0690	9,84
19,0276	20,04	17,3057	9,38
19,5461	38,96	17,4929	9,78

<b>Esempio 1</b>		<b>Esempio 2</b>	
<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>	<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>
20,0004	50,44	17,7730	16,33
20,8037	38,08	18,2136	15,19
21,1204	27,38	18,4160	12,24
21,7227	32,60	18,7137	6,65
22,0621	78,29	19,1252	12,24
22,8416	33,03	19,6214	21,10
23,1627	26,64	20,0040	25,77
24,4157	100,00	20,8028	15,49
25,3391	39,04	21,1629	11,75
26,9321	23,79	21,4304	8,00
27,8349	14,56	21,7505	13,89
28,4163	12,04	22,1114	47,85
29,2666	25,40	22,8531	9,68
30,3829	10,40	23,1912	10,23
34,2390	3,40	24,4503	62,76
35,8360	4,32	25,0031	15,78
38,0065	6,35	25,4128	18,58
38,9170	1,78	26,6621	4,52
		26,9692	14,35

<b>Esempio 1</b>		<b>Esempio 2</b>	
<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>	<b>2 Theta</b>	<b>Int. rel. (%)</b>
		27,4037	4,15
		27,8432	9,39
		28,5253	6,78
		29,3252	17,35
		29,6443	6,08
		30,4781	5,95
		31,1600	1,72
		32,5213	2,02
		32,9371	2,57
		34,1290	1,91
		35,6680	3,36
		36,0502	2,33
		36,7594	2,46
		37,1729	1,34
(si veda anche la Figura 1)		(si veda anche la Figura 2)	

**[0104]** La Tabella 1A elenca le endoterme DSC per i sali PTSA preparati negli Esempi 1 e 2.

TABELLA 1A

<b>Esempio 1</b>	<b>Esempio 2</b>
°C	°C
153,66	145,66

### **Esempio 3: analisi granulometrica**

**[0105]** L'analisi granulometrica (PSD) dei sali PTSA di TGR-1202 preparati negli Esempi 1 e 2 è stata eseguita come descritto di seguito utilizzando un  
5 Malvern Master Sizer 2000 con il sistema a polvere secca Scirocco 2000. I parametri dello strumento erano:

• RI particelle	: 1,50
• Indice di assorbimento	: 0,1
• Gamma di oscuramento	: 1-5%
• Modello di analisi	: scopo generale
• Sensibilità	: normale
• Pressione dell'aria	: 2,0 Bar
• Velocità di alimentazione	: 30%
• Tempo di misurazione del campione	: 6 secondi
• Tempo di misurazione dello sfondo	: 6 secondi
• Numero di cicli di misurazione	: 1

**[0106]** Procedimento: 5 g di TGR-1202 sono stati trasferiti in una cella di misurazione del campione (vale a dire Scirocco 2000) ed è stato avviato il flusso d'aria. L'intensità del laser è stata mantenuta oltre il 70%. È stata avviata

la misurazione e la velocità di avanzamento della vibrazione è stata aumentata per ottenere l'oscuramento entro i limiti. Una volta che l'oscuramento è rientrato nel limite, la misurazione è stata registrata. L'analisi è stata eseguita in triplicato e i risultati forniti sono una media di tre esperimenti.

- 5 **[0107]** La distribuzione granulometrica (PSD) per i prodotti degli Esempi 1 e 2 è mostrata nella Tabella 2.

TABELLA 2

Sale PTSA di TGR-1202			
Esempio	d(0,1) $\mu\text{m}$	d(0,5) $\mu\text{m}$	d(0,9) $\mu\text{m}$
Esempio 1	8,01	147,41	510,73
Esempio 2	1,07	3,98	12,18

#### **Esempio 4: Pastigliatura dei sali PTSA di TGR-1202**

- 10 **[0108]** I nuclei delle compresse contenenti 200 mg (calcolati come forma di base libera) dei sali PTSA di TGR-1202 negli Esempi 1 e 2 sono stati preparati per studiarne le proprietà di dissoluzione. Queste formulazioni sono indicate rispettivamente come Esempi 4a e 4b. La distribuzione granulometrica per i sali PTSA di TGR-1202 preparati negli Esempi 1 e 2 è fornita nell'Esempio 3.
- 15 **[0109]** Esempio 4a: Sono state preparate sei diverse compresse (T1, T2, T3, T4, T5 e T6) contenenti il sale PTSA di TGR-1202 preparato nell'Esempio 1.
- [0110]** Esempio 4b: Sono state preparate sei diverse compresse (T1, T2, T3, T4, T5 e T6) contenenti il sale PTSA di TGR-1202 preparato nell'Esempio 2.
- [0111]** Apparecchiatura utilizzata: l'attrezzatura utilizzata per la pastigliatura è mostrata nella Tabella 3.
- 20

TABELLA 3

<b>Stadio</b>	<b>Nome dell'apparecchiatura</b>
Produzione	Setacci 20 o 24#, 40# e setaccio 60#
	Granulatore a miscelazione rapida (RMG)
	Agitatore
	Recipienti SS
	FBD
	Multi Mill con vaglio SS da 1,0 mm
	Miscelatore Conta
Compressione	Macchina comprimitrice Cadpress
	17,8 x 8,8 mm, utensile a D di forma ovale
	Depolveratori per compresse
	Metal detector (opzionale)
Rivestimento	Macchina di rivestimento
	Agitatore
	Recipienti SS
Confezionamento	Sigillante a induzione di calore

**[0112] Preparazione di compresse:** le formulazioni delle compresse sono mostrate nella Tabella 4.

5 TABELLA 4

<b>Formulazione dosaggio da 200 mg (calcolato come forma di base libera)</b>			
<b>N. s.</b>	<b>Ingredienti</b>	<b>Esempio 4a</b>	<b>Esempio 4b</b>
1	Sale PTSA di TGR-1202	260,20 (sale)	260,20 (sale)
2	Idrossipropil betadex	270,00	270,00
3	Cellulosa microcristallina (Avicel PH101)	41,80	41,80
4	Sodio croscarmellosio (Ac-Di-Sol)	20,00	20,00
5	Idrossipropilcellulosa (Klucel LF)	6,00	6,00
6	Acqua purificata	q.b.	q.b.
7	Sodio croscarmellosio (Ac-Di-Sol)	70,00	70,00
8	Magnesio stearato	2,00	2,00
	<i>Peso compressa con nucleo</i>	670,00	670,00
<b>Rivestimento</b>			
9	Opadry II Marrone 40L565004	--	20,10
10	Acqua purificata	--	q.b.
	<i>Peso compressa rivestita</i>	--	690,10

[0113] Processo di fabbricazione: le compresse sono state preparate come

segue:

1. Erogare le quantità di materia prima come richiesto dalla formula.
2. Setacciare l'API con idrossipropil betadex, sodio croscarmellosio e cellulosa microcristallina attraverso un vaglio #40 e raccogliere in un  
5 contenitore sfuso in lavorazione o in doppi sacchetti di polietilene.
3. Dissolvere la quantità pesata di idrossipropilcellulosa (Klucel LF) in acqua purificata sotto agitazione in un contenitore di acciaio inossidabile per ottenere una soluzione limpida (soluzione legante).
4. Caricare la miscela del passaggio 2 in un granulatore miscelatore rapido  
10 (RMG) e mescolare per 8 minuti a bassa velocità della girante con il tritatutto spento.
5. Granulare la miscela del passaggio 4 con la soluzione legante del passaggio 3. Se necessario, aggiungere altra acqua per ottenere granuli di consistenza adeguata. Se necessario, eseguire ulteriori impasti. Eseguire  
15 scrostatura intermittente, quando richiesta, durante la granulazione.
6. Essiccare la massa umida in un essiccatore a letto fluido (FBD) a una temperatura di ingresso non superiore a 65 °C fino a quando la perdita all'essiccazione (LOD) è inferiore al 3,0% p/p. Eseguire scrostatura  
intermittente, quando richiesta.
7. Passare i granuli essiccati del passaggio 6 attraverso un setaccio 24 # e  
20 raccogliere separatamente i granuli setacciati. Macinare granuli trattenuti al 24# attraverso un Multi Mill dotato di un vaglio in acciaio inossidabile da 1,0 mm ad alta velocità con le lame in avanti. Raccogliere i granuli macinati e passare al setaccio 24# dotato di vibrovaglio. Raccogliere i granuli passati al  
25 24# in un sacchetto di plastica separato.

8. Se necessario, ripetere il passaggio 7 ancora una volta per i granuli trattieneuti al 24#. Raccogliere nel contenitore sfuso in lavorazione o nei doppi sacchetti di polietilene.

5 9. Setacciare sodio croscarmellosio attraverso un #40 e mescolare con i granuli del passaggio in un miscelatore Conta a 12 giri/min per 8 minuti.

10. Setacciare magnesio stearato attraverso un vaglio #60 e mescolare con la miscela del passaggio 9 in un miscelatore Conta a 12 giri/min per 3 minuti.

10 11. Scaricare i granuli lubrificati in doppi sacchetti di polietilene. Pesare e registrare il peso dei granuli lubrificati.

12. Comprimere la miscela lubrificata con punzoni da 17,8 x 8,8 mm di forma ovale con un peso medio di 670,00 mg/compressa.

La procedura di rivestimento descritta di seguito è stata eseguita solo per le compresse dell'Esempio 4b.

15 13. Preparazione della soluzione di rivestimento: trasferire una quantità pesata di acqua purificata in un contenitore dotato di agitatore meccanico. Disperdere Opadry II Marrone 40L565004 nell'acqua purificata con agitazione continua e mescolare per 45 minuti. Filtrare la sospensione risultante attraverso un vaglio 100# o un panno di nylon.

20 14. Caricare le compresse sottoposte a compressione in una bassina confettatrice e continuare il rivestimento fino a ottenere l'aumento di peso richiesto (2,5-3,5%).

**[0114]** I dati dei controlli in processo (IPC) per le compresse degli Esempi 4a e 4b sono mostrati nelle Tabelle 5 e 6, rispettivamente.

25 TABELLA 5

<b>Esempio 4a: dati IPC forza 200 mg</b>			
<b>Parametro</b>	<b>Nominale</b>	<b>Media</b>	<b>Intervallo</b>
Peso [mg]	670,00 ± 5%	669,70	664,8 - 678,6
Spessore [mm]	-	5,31	5,27 - 5,35
Durezza [Kp]	12,0 ± 4,0	12,2	11,2 - 13,1
Disgregazione [min]	Solo per la registrazione	14-15 min	
Friabilità	Non più dell'1%	0,018%	

TABELLA 6

<b>Esempio 4b: Dati IPC forza 200 mg</b>			
<b>Parametro</b>	<b>Nominale</b>	<b>Media</b>	<b>Intervallo</b>
Peso [mg]	670,00 ± 5%	671,10	650 - 683
Spessore [mm]	-	--	5,33 - 5,42
Durezza [Kp]	12,0 ± 4,0	--	12,53 - 14,83
Disgregazione [min]	Solo per la registrazione	16-17 min	
Friabilità	Non più dell'1%	0,04%	

**[0115]** Le compresse assunte per via orale rimangono uno dei mezzi di trattamento più efficaci disponibili. L'efficacia di tali forme di dosaggio si basa sulla dissoluzione del farmaco nei fluidi dell'apparato gastrointestinale prima dell'assorbimento nella circolazione sistemica. Il tasso di dissoluzione della compressa è quindi rilevante per le sue prestazioni.

**[0116]** La dissoluzione dei nuclei degli Esempi 4a e 4b è stata eseguita

utilizzando i seguenti parametri: 900 mL di una soluzione acquosa di HCl 0,1 N con l'1% di sodio laurilsolfato (SLS), apparato a paletta secondo l'apparato USP 1, velocità di paletta di 100 giri al minuto, e 6 cicli (n=6). I criteri per la dissoluzione in mezzi con un pH di 1 non è inferiore al 75% (Q = 75) in 120 minuti. I risultati della dissoluzione sono mostrati nella Tabella 7 di seguito.

TABELLA 7

Tempo (min)	Esempio 4a		Esempio 4b	
	% di rilascio di farmaco	RSD	% di rilascio di farmaco	RSD
10	24	10,1	7	11,7
15	39	8,3	15	12,4
30	70	10,3	44	8,9
45	78	12,3	72	5,6
60	79	13,3	91	2,3
90	81	12,8	98	2,4
120	82	12,1	100	2,6

### **Esempio 5**

#### **Farmacocinetica**

10 **[0117]** La biodisponibilità orale delle compresse (Esempi 4a e 4b) è stata valutata in volontari sani umani. Il protocollo per gli studi di farmacocinetica viene fornito di seguito.

**[0118]** Tutti i soggetti sani sono stati tenuti a digiuno per una notte (12 ore) prima del dosaggio e hanno continuato il digiuno fino a 4,0 ore dopo la

somministrazione della formulazione sperimentale. Le formulazioni sperimentali (comprese) sono state preparate come previsto negli Esempi 4a e 4b. Campioni di sangue sono stati raccolti e posti in una provetta da microcentrifuga contenente un anticoagulante. I campioni di sangue sono stati immediatamente centrifugati e i campioni di plasma separati sono stati congelati a una temperatura inferiore a -80 °C e conservati fino all'analisi. Le concentrazioni plasmatiche degli articoli sperimentali in tutti i campioni sono state analizzate mediante LC-MS/MS. Sono stati stimati i parametri farmacocinetici (vale a dire,  $C_{max}$ , AUCo-t,  $T_{max}$ , e  $t_{1/2}$ ).

10 **[0119]** La composizione delle compresse comprendente un sale PTSA di TGR-1202 preparata secondo l'Esempio 2 ha mostrato una  $C_{max}$  di circa 2,5 volte e un'area sotto la curva (AUC) di circa 1,9 volte maggiore di quella della composizione delle compresse comprendenti un sale PTSA di TGR-1202 preparato secondo l'Esempio 1. I risultati sono forniti nella Tabella 8 di seguito.

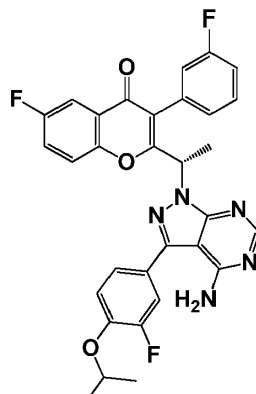
15 TABELLA 8

<b>Farmacocinetica umana</b>		
<b>Parametri</b>	<b>Compresse dell'Esempio 4a</b>	<b>Compresse dell'Esempio 4b</b>
N. di volontari sani	12	12
Dose (mg)	200	200
$T_{max}$ mediano (h)	2	3
$C_{max}$ (ng/mL)	155,97	395,49
* $T_{1/2}$ (h)	74,92	73,59

<b>Farmacocinetica umana</b>		
<b>Parametri</b>	<b>Comprese dell'Esempio 4a</b>	<b>Comprese dell'Esempio 4b</b>
AUC <sub>0-t</sub> (µg x h/mL)	5,06	9,43
AUC <sub>0-inf</sub> (µg x h/mL)	7,28	13,92

## Rivendicazioni

### 1. Sale cristallino dell'acido p-toluensolfonico del composto



in cui il sale mostra uno spettro alla XRPD avente uno o più picchi scelti tra 5,0, 10,1, 22,1 e  $24,5 \pm 0,2$  ° 2 $\theta$  come misurato su un diffrattometro X'PertPRO MPD dotato di un tubo a raggi X Cu CFF; e in cui il sale cristallino ha una distribuzione granulometrica d(0,9) da 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

2. Il sale della rivendicazione 1, in cui il sale ha d(0,5) da 1 a 10  $\mu\text{m}$ .
3. Il sale della rivendicazione 1 o 2, in cui il sale ha d(0,5) da 2 a 5  $\mu\text{m}$ .
4. Il sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui il sale ha d(0,9) da 5 a 25  $\mu\text{m}$  o da 5 a 15  $\mu\text{m}$ .
5. Il sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il sale ha d(0,1) da 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$  o da 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ .
6. Il sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il sale mostra uno spettro al calorimetro a scansione differenziale (DSC) con un caratteristico picco endotermico a 146 °C.
7. Composizione farmaceutica comprendente il sale di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
8. La composizione farmaceutica della rivendicazione 7, comprendente inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi scelti tra agenti anti-cancro, agenti

antinfiammatori, agenti immunosoppressori, steroidi, agenti antinfiammatori non steroidei, antistaminici, analgesici e loro miscele.

9. Il sale di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 per l'uso nel trattamento di una patologia o disturbo associato/a a PI3K in cui la patologia, disturbo o affezione associato/a a PI3K è una patologia correlata al sistema immunitario, una patologia o disturbo che implica infiammazione, cancro o altra patologia proliferativa, una patologia o disturbo epatico, o una patologia o disturbo renale e sono scelti tra tumori emopoietici del lignaggio linfoide, leucemia, leucemia linfocitica acuta, leucemia linfoblastica acuta, linfoma a cellule B, linfoma a cellule T, linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, linfoma a cellule capellute e linfoma di Burkett; tumori emopoietici della linea mieloide, leucemie mieloidi acute, leucemie mieloide croniche, sindrome mielodisplastica, leucemia promielocitica; carcinoma della vescica, carcinoma della mammella, carcinoma del colon, carcinoma del rene, carcinoma del fegato, carcinoma del polmone, cancro del polmone a piccole cellule, cancro dell'esofago, cancro della cistifellea, cancro dell'ovaio, cancro del pancreas, cancro dello stomaco, cancro della cervice, cancro alla tiroide, cancro alla prostata, cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose; tumori di origine mesenchimale, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma; tumori del sistema nervoso centrale e periferico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, cheratoacantoma, cancro follicolare della tiroide, sarcoma di Kaposi, infiammazione, glomerulonefrite, uveite, malattie o disturbi epatici, malattie o disturbi renali, broncopneumopatia cronica ostruttiva, artrite reumatoide, patologia infiammatoria intestinale, vasculite,

dermatite, osteoartrite, patologia muscolare infiammatoria, rinite allergica, vaginite, cistite interstiziale, sclerodermia, osteoporosi, eczema, trapianto allogenico o xenogenico, rigetto del trapianto, malattia del trapianto contro l'ospite, lupus eritematoso, fibrosi polmonare, dermatomiosite, miopatia gravidica, anemia emolitica autoimmune, fibrosi cistica, epatite cronica recidivante, cirrosi biliare primitiva, congiuntivite allergica, epatite, dermatite atopica, asma, sindrome di Sjogren, rigetto del trapianto d'organo, sclerosi multipla, Guillain-Barre, uveite autoimmune, anemia emolitica autoimmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoimmune, arterite temporale, sindrome da antifosfolipidi, vasculiti come granulomatosi di Wegener, morbo di Behcet, psoriasi, dermatite erpetiforme, pemfigo volgare, vitiligine, morbo di Crohn, colite, colite ulcerosa, cirrosi biliare primaria, epatite autoimmune, diabete mellito di tipo 1 o immuno-mediato, morbo di Graves. Tiroidite di Hashimoto, ooforite e orchite autoimmune, disturbo autoimmune della ghiandola surrenale, lupus eritematoso sistemico, polimiosite, dermatomiosite, spondilite anchilosante, rigetto del trapianto, rigetto dell'innesto cutaneo, artrite, malattie ossee associate ad aumentato riassorbimento osseo, ileite, sindrome di Barrett, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, patologia cronica ostruttiva delle vie aeree; distrofia corneale, tracoma, oncocercosi, oftalmite simpatica, endoftalmite; gengivite, parodontite; tubercolosi; lebbra; complicanze uremiche, nefrosi; sclerodermatite, psoriasi, malattie demielinizzanti croniche del sistema nervoso, neurodegenerazione correlata all'AIDS, morbo di Alzheimer, meningite infettiva, encefalomielite, morbo di Parkinson, malattia di Huntington, encefalite virale o autoimmune da sclerosi laterale amiotrofica;

disturbi autoimmuni, vasculiti da immunocomplessi, lupus sistemico ed eritematodi; lupus eritematoso sistemico (SLE); cardiomiopatia, cardiopatia ischemica ipercolesterolemia, aterosclerosi, gestosi; insufficienza epatica cronica, traumi cerebrali e del midollo spinale e cancro.

\* \* \* \*

Seguono n° 4 tavole di disegno.

Si dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale in lingua inglese.

Brescia, 14 Settembre 2021

In Fede,

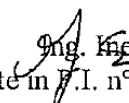
  
Ing. Ines Sangiacomo  
Consulente in F.I. n° USBM-041R

Figura 1: SCANSIONE XRD PER ESEMPIO 1

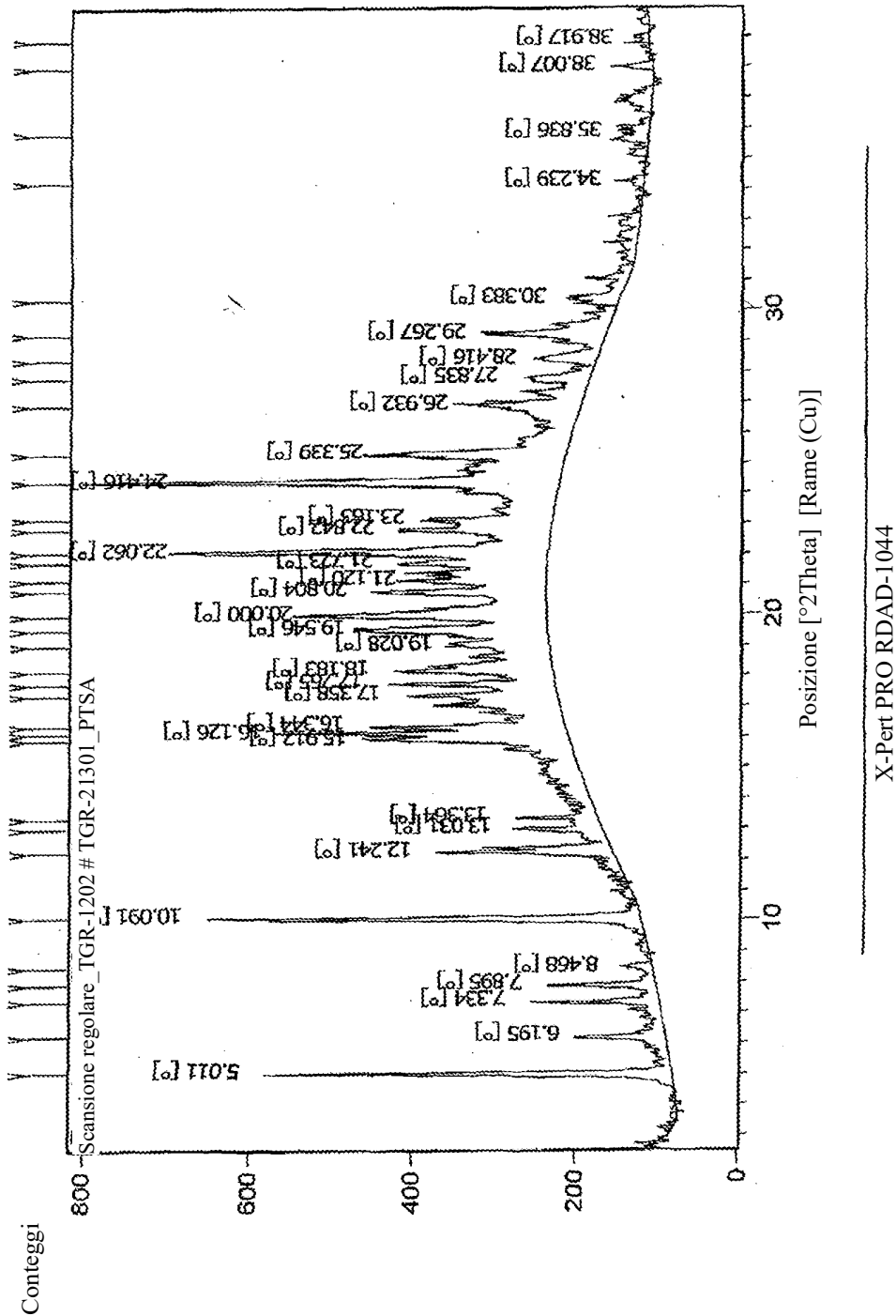
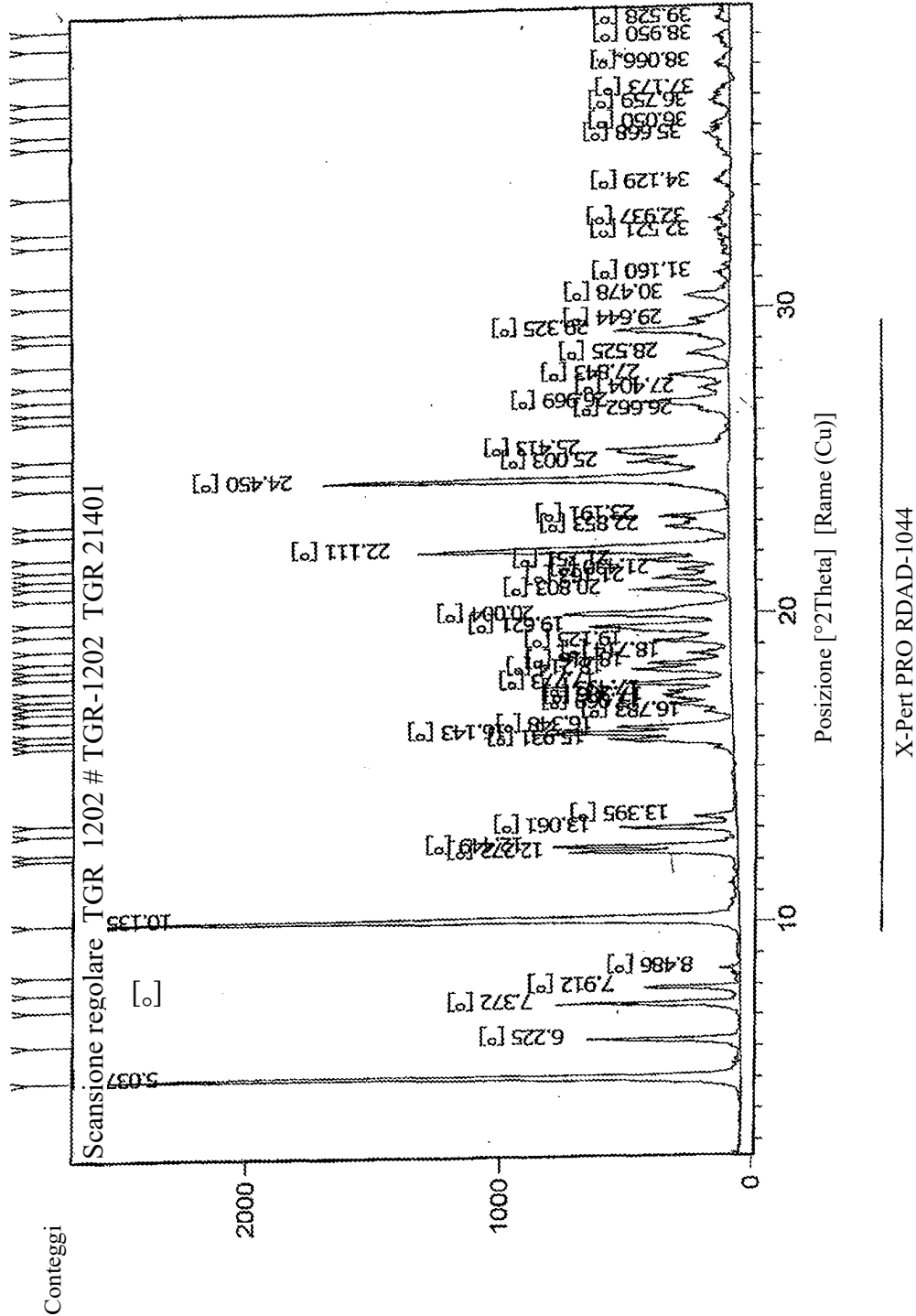


Figura 2: SCANSIONE XRD PER ESEMPIO 2



FFigura 3: SCANSIONE DSC PER ESEMPIO 1

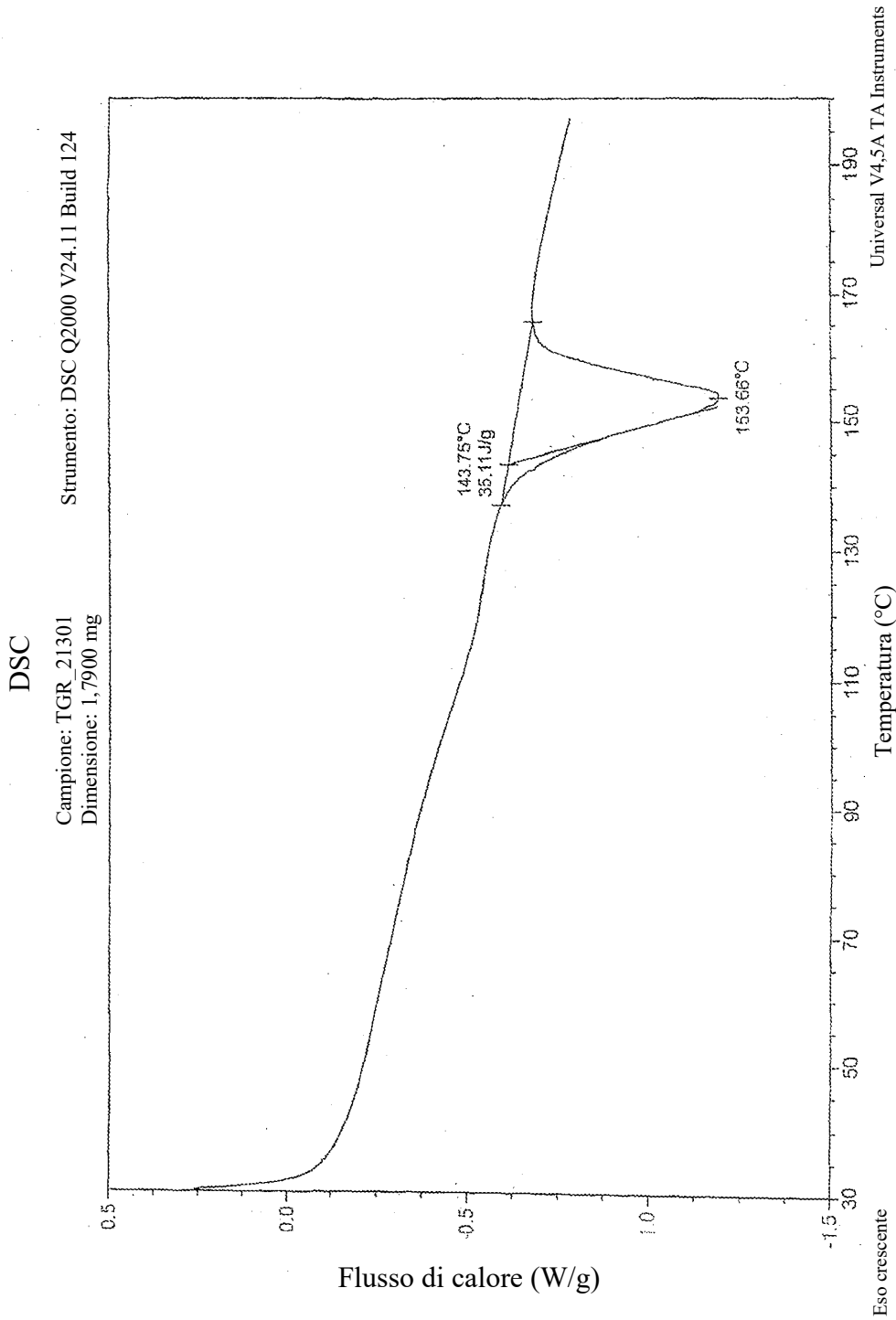


Figura 4: SCANSIONE DSC PER ESEMPIO 2

