

Brevetto europeo No. 4084778

Domanda di brevetto europeo No. 20845854.7

Data di deposito: 30 dicembre 2020

5 Classificazione IPC: A61K9/16, A61K9/20, A61K31/4375, C07D471/04, A61K31/00, A61P35/00, C07C15/00,
A61K45/06

Classificazione CPC: A61K31/4375 (EP,US); A61P35/00 (EP,IL,KR); A61K9/1652 (EP,IL,KR,US);
A61K31/437 (KR); A61K9/1623 (EP,IL,KR,US); A61K9/1635 (EP,IL,KR); (+)

Priorità: Statunitense No. 201962955062P del 30 dicembre 2019

Statunitense No. 201962955073P del 30 dicembre 2019

10 Statunitense No. 202062968695P del 31 gennaio 2020

Statunitense No. 202062968724P del 31 gennaio 2020

Titolo: "FORMULAZIONI DI INIBITORI DI CHINASI AMORFI E LORO PROCEDIMENTI D'USO"

Richiedente: Deciphera Pharmaceuticals, LLC

200 Smith Street

15 Waltham, MA 02451

U.S.A.

Inventori: KAUFMAN, Michael, D.

BONE, Scott

BLOOM, Corey

20 JORDAN, Fred

Descrizione

RIMANDO A DOMANDE CORRELATE

25 Questa domanda rivendica la priorità di US 62/955073 depositata il 30 dicembre 2019, US 62/955062 depositata
il 30 dicembre 2019, US 62/968695 depositata il 31 gennaio 2020 e US 62/968724 depositata il 31 gennaio 2020.

SFONDO

c-KIT (noto anche come KIT, CD117 e recettore per il fattore delle cellule staminali) è una proteina tirosin chinasi transmembrana di 145 kDa che agisce come recettore di tipo III. Il protooncogene c-KIT, localizzato sul cromosoma 4q 11-21, codifica il recettore c-KIT, i cui ligandi sono il fattore delle cellule staminali (SCF), il fattore di Steel, il ligando kit e il fattore di crescita dei mastociti. Il recettore ha attività di tirosin-protein chinasi e il legame del ligando SCF conduce all'autofosforilazione di c-KIT e alla sua associazione con substrati quale la fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). La fosforilazione della tirosina da parte di protein tirosin chinasi è di particolare importanza nella trasduzione del segnale cellulare e può mediare segnali per importanti processi cellulari, quali proliferazione, sopravvivenza, differenziazione, apoptosi, attacco, invasività e migrazione. Difetti in c-KIT sono una causa del piebaldismo, un'anomalia genetica autosomica dominante dello sviluppo relativa alla pigmentazione caratterizzata da macchie congenite di pelle bianca e da capelli che sono privi di melanociti. Nella maggior parte dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) e nella mastocitosi si trovano mutazioni con acquisto di funzione del gene c-KIT e l'espressione di c-KIT costitutivamente fosforilato. Inoltre, quasi tutti i seminomi/disgerminomi gonadici mostrano colorazione membranosa di c-KIT, e diversi rapporti hanno chiarificato che alcuni (10-25%) hanno una mutazione del gene c-KIT. Difetti di c-KIT sono stati associati anche ai tumori testicolari, compresi tumori delle cellule germinali (GCT) e tumori delle cellule germinali testicolari (TGCT). Mutazioni di c-KIT sono state anche associate a un sottoinsieme di melanoma cutaneo o acrale.

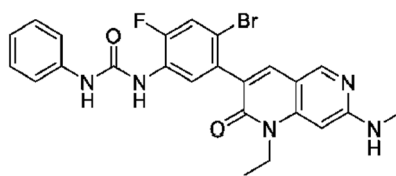
È stato mostrato che alterazioni genomiche oncogeniche della chinasi PDGFR α o la sovraespressione della chinasi PDGFR α sono causative di tumori umani. È stato mostrato che mutazioni di senso della chinasi PDGFR α sono causative di un sottoinsieme di GIST. Le mutazioni di PDGFR α sono fattori oncogenici in approssimativamente l'8-10% dei GIST. La mutazione prevalente di PDGFR α è D842V dell'esone 18, sebbene siano state riportate anche altre mutazioni dell'esone 18, comprese D846Y, N848K e Y849K, e le mutazioni per inserzione-delezione (INDEL) dell'esone 18, comprese RD841-842KI, DI842-843-IM e HDSN845-848P. Inoltre, sono state riportate anche mutazioni rare negli esoni 12 e 14 di PDGFR α . Nei GIST sono state riportate le mutazioni per delezione dell'esone 18 di PDGFR α Δ D842-H845 e Δ I843-D846. L'amplificazione o mutazioni di PDGFR α sono state descritte in tessuti umani di tumori maligni

della guaina dei nervi periferici (MPNST). L'amplificazione di PDGFR α è stata descritta in lesioni cutanee multiple del sarcoma pleomorfo indifferenziato e nel sarcoma intimale. L'amplificazione di PDGFR α è stata associata a un sottoinsieme di pazienti con cancro del polmone. 4q12, contenente il locus del gene di PDGFR α , è amplificato nel 3-7% degli adenocarcinomi polmonari e nell'8-10% dei carcinomi polmonari a cellule squamose. L'amplificazione di PDGFR α è comune negli astrocitomi pediatrici e dell'adulto ad alto grado e ha identificato un gruppo con prognosi infausta nel glioblastoma mutante per IDH1. L'amplificazione di PDGFR α era frequente in tumori pediatrici (29,3%) e dell'adulto (20,9%). È stato riportato che l'amplificazione di PDGFR α incrementa con il grado, e in particolare che è associata a una prognosi meno favorevole in GBM de novo mutanti per IDH1. È stato dimostrato che il locus di PDGFR α in gliomi con PDGFR α amplificato presenta un riarrangiamento degli esoni 8 e 9 per delezione intragenica di PDGFR α . Questa delezione intragenica era comune, essendo presente nel 40% dei glioblastomi multiformi (GBM) che si presentano con l'amplificazione di PDGFR α . I tumori con questo riarrangiamento mostravano caratteristiche istologiche dell'oligodendroglioma, e la delezione intragenica degli esoni 8 e 9 di PDGFR α mostrava attività tirosin chinasi costitutivamente elevata. La proteina di fusione FIP1L1-PDGFR α è oncogenica in un sottoinsieme di pazienti con sindrome ipereosinofila. La fusione FIP1L1-PDGFR α è stata identificata anche nella leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia e nel linfoma linfoblastico a cellule T.

Un tale inibitore di c-KIT ad ampio spettro, e sue formulazioni, avrebbero elevato valore terapeutico nel trattamento di pazienti con GIST refrattario e di coloro che soffrono di altri disturbi. Vi è la necessità di formulazioni orali che forniscano prodotti significativamente stabili ai pazienti. Mutazioni, delezioni, riarrangiamenti e amplificazione del gene di PDGFR α sono associati a diversi tumori solidi ed ematologici. Data la funzione complessa del gene di PDGFR α e la potenziale utilità degli inibitori di PDGFR α nel trattamento di vari tumori solidi ed ematologici, vi è la necessità di formulazioni orali di inibitori con buone proprietà terapeutiche.

RIASSUNTO

In parte, vengono fornite qui forme amorfe dei composti di formula (I), dispersioni solide e composizioni farmaceutiche, comprendenti forme amorfe dei composti di formula (I), adatte per la somministrazione orale, comprendenti una forma amorfa di un composto di formula (I):



Formula (I)

La presente invenzione fornisce una composizione farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale, la composizione comprendendo:

- 5 (i) una dispersione solida, in cui la dispersione solida comprende: la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e un polimero farmaceuticamente accettabile; e
 (ii) uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

10 Per esempio, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida essiccata per atomizzazione comprendente una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e un polimero farmaceuticamente accettabile e uno o più veicolanti farmaceuticamente accettabili. Le composizioni contemplate fornite qui, per esempio, che includono una forma amorfa di formula I, quale in una dispersione solida come descritto qui, possono fornire, in alcune forme di realizzazione, aumentati profili farmacocinetici quando somministrate a un paziente, per esempio in confronto alla somministrazione di una forma cristallina di formula I. La composizione descritta (per esempio, compresse), almeno in alcune forme di realizzazione, può fornire il rilascio rapido (per esempio entro 30 minuti o inferiore) della formula I e/o la rapida dissoluzione.

15 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e un polimero farmaceuticamente accettabile; (ii) uno o più riempitivi; (iii) un disintegrante; (iv) un glidante; e (v) un lubrificante; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) un glidante; e (ii) un lubrificante.

20 In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) che ha non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I).

5 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) che non comprende più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I) quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per almeno 3 mesi.

10 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un composto di formula (I) in cui il composto è amorfo per più di circa il 95%. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un composto di formula (I) in cui il composto è amorfo per più di circa il 95% mediante analisi di PXRD.

In una forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un composto di formula (I) in forma amorfa sostanzialmente privo di qualsiasi altra forma cristallina di un composto di formula (I).

In una forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un composto di formula (I) in forma amorfa essenzialmente privo di materiale cristallino avente una purezza di almeno circa il 95% tralasciando i solventi residui.

15 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

20 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I) e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che ha non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I) e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

5 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non comprende più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I) quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per almeno circa 3 mesi, e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

10 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) in cui il composto è amorfo per più di circa il 95%, e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprende un composto di formula (I) in cui il composto è amorfo per più di circa il 95% mediante analisi di PXRD

In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) sostanzialmente priva di qualsiasi altra forma cristallina, e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

15 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) sostanzialmente priva di forma cristallina avente una purezza di almeno circa il 95% mediante HPLC tralasciando i solventi residui, e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

20 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

25 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una forma amorfa di una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) e un polimero farmaceuticamente accettabile, per esempio idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, in cui la forma amorfa è caratterizzata da una diffrazione dei raggi X da polveri avente picchi ampi in gradi 2θ , per esempio, in gradi 2θ a circa 9,5 e da circa 17 a circa 29. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un

composto di formula (I) è caratterizzata dal profilo di diffrazione di raggi X sostanzialmente come descritto nella figura 1.

5 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina e che ha uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I) e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

10 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che ha non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina per il composto di formula (I) e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

15 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) che non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I) quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per circa 3 mesi o più, e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

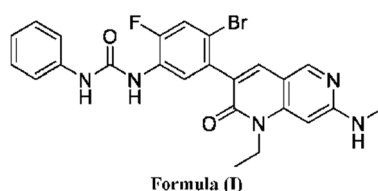
In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) in cui il composto è amorfo per più di circa il 95%, e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

20 In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) sostanzialmente priva di qualsiasi altra forma cristallina, e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, viene inoltre fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) sostanzialmente priva di forma cristallina avente una purezza di almeno circa il 95%

mediante HPLC tralasciando i solventi residui, e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

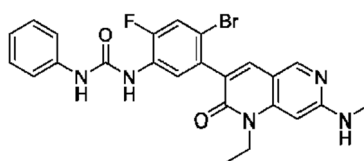
5 Secondo l'invenzione, viene fornita qui una composizione farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale, la composizione comprendendo: (i) una dispersione solida, in cui la dispersione solida comprende: la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

e un polimero farmaceuticamente accettabile; e (ii) uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

In un'altra forma di realizzazione, che non è rivendicata, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile comprendente un composto rappresentato dalla formula (I)

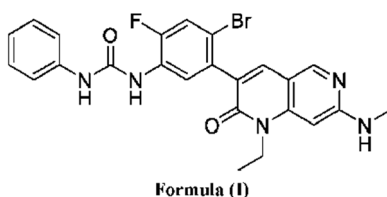


Formula (I)

10

e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, in cui più di circa il 96% in peso del presente composto nella composizione farmaceuticamente accettabile è in forma amorfa.

In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale a un paziente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):

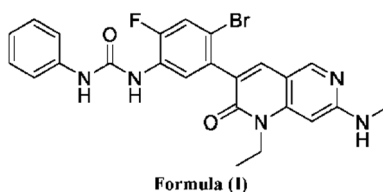


Formula (I)

15

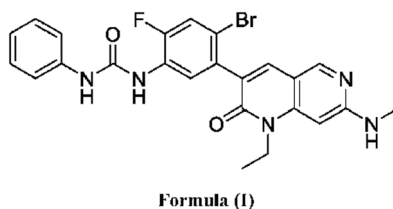
comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; un agente di riempimento e/o un riempitivo; e un lubrificante e/o un glidante; e una miscela extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante.

5 In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale a un paziente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



comprendente: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; un agente di riempimento, un riempitivo e un lubrificante e/o un glidante.

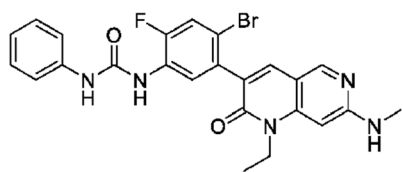
10 In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; circa il 25-35% in peso di un agente di riempimento sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa il 25-35% in peso di un riempitivo sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e una miscela extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante.

15

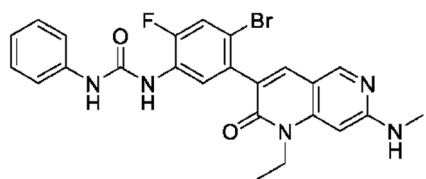
In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

5 in cui la compressa comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base del peso totale della compressa; e circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica.

In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):

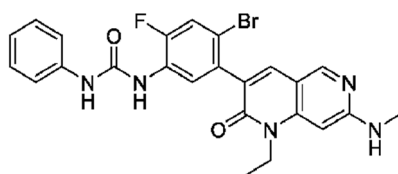


Formula (I)

10 comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa il 15 5% in peso di crospovidone sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e una miscela extragranulare comprendente

circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (ii) circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica.

In un'altra forma di realizzazione, viene descritto qui un processo per la preparazione della dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)

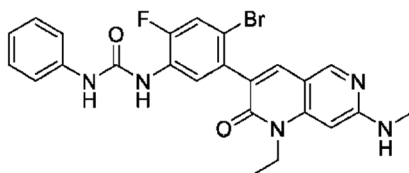


Formula (I)

5

per esempio, una forma amorfa descritta qui, il processo comprendendo: (a) miscelare il composto di formula (I), un solvente, il polimero e acqua per ottenere una sospensione; (b) agitare e/o miscelare facoltativamente la sospensione mantenendo una temperatura da circa 10 a circa 25°C; (c) riscaldare la sospensione per sciogliere le particelle sospese prima dell'introduzione in un essiccatore per atomizzazione; e (d) essiccare per atomizzazione la sospensione per ottenere una dispersione essiccata per atomizzazione; (e) essiccare la dispersione essiccata per atomizzazione; ottenendo quindi la dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)

10



Formula (I)

viene prodotta mediante il suddetto processo.

15

In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma,

leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

10 In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, cancro del polmone, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici e sindrome ipereosinofila in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

15 In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumore delle cellule germinali indotto da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT o carcinoma a cellule renali indotto da KIT in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

20 In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da PDGFRA o cancro del pancreas indotto da PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

5 In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia comprendente una mutazione di PDGFRB scelta nel gruppo consistente di cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma o sarcoma della mammella in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

10 In alcune forme di realizzazione, vengono qui fornite una composizione o una o più compresse descritte qui per l'uso in un metodo di trattamento di malattie indotte da mutazioni di KIT o da mutazioni di PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, vengono qui fornite una composizione o una o più compresse descritte qui per l'uso in un metodo di trattamento di malattie indotte da mutazioni di KIT e da mutazioni di PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, vengono qui fornite una composizione o una o più compresse descritte qui per l'uso in un metodo di trattamento di malattie indotte da mutazioni di KIT o da mutazioni di PDGFRA, comprese mutazioni passeggero di PDGFRB in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, vengono qui fornite una composizione o una o più compresse descritte qui per uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali con deficienza di NF-1, tumori stromali gastrointestinali con deficienza di succinato deidrogenasi (SDH), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule in un paziente

che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è un melanoma cutaneo o un melanoma non cutaneo. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è un melanoma cutaneo. In alcune forme di realizzazione, il melanoma cutaneo è melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, melanoma acrale lentiginoso o melanoma amelanotico e desmoplastico. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è un melanoma non cutaneo (non della pelle). In alcune forme di realizzazione, il melanoma non cutaneo è un melanoma oculare o un melanoma mucoso. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di c-KIT e/o di PDGFRA, e/o da loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia viene scelta nel gruppo consistente di tumore delle cellule germinali indotto da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT (per esempio carcinoma a cellule squamose della pelle indotto da KIT, carcinoma a cellule di Merkel indotto da KIT, melanoma uveale, cancro cutaneo non melanoma) o carcinoma a cellule renali indotto da KIT (per esempio carcinoma a cellule renali, carcinoma cromofobo a cellule renali). In alcune forme di realizzazione, la malattia viene scelta nel gruppo consistente di cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da PDGFRA o cancro del pancreas indotto da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia comprendente una mutazione di PDGFRB viene scelta nel gruppo consistente di cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma o sarcoma della mammella.

In un'altra forma di realizzazione, vengono inoltre fornite qui una composizione o compresse descritte qui per l'uso nel trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE E DEI DISEGNI

La figura 1 descrive una diffrazione dei raggi X da polveri (PXRD) di una dispersione solida comprendente la forma amorfa di un composto di formula (I).

5 La figura 2 descrive un profilo di dissoluzione di compresse esemplificative contenenti il composto 1 utilizzando il procedimento di dissoluzione dell'esempio 8.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

10 Le caratteristiche e altri dettagli della descrizione verranno ora descritti più in particolare. Vengono raccolti qui alcuni termini impiegati nella descrizione, negli esempi e nelle rivendicazioni allegate. Queste definizioni andrebbero lette alla luce del resto della descrizione e come inteso da una persona esperta nell'arte. Se non definiti diversamente, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati qui hanno lo stesso significato inteso comunemente da una persona esperta nell'arte.

Definizioni

15 Come utilizzato qui, il termine "eccipiente" si riferisce a una sostanza che può essere vantaggioso includere in una composizione con un principio attivo. Il termine "eccipiente" comprende sostanze inerti, oltre a eccipienti funzionali che possono portare a proprietà vantaggiose della composizione. Eccipienti esemplificativi includono, ma senza limitazione, polimeri, glidanti, zuccheri, lubrificanti, sali, tamponi, grassi, riempitivi, agenti disintegranti, leganti, tensioattivi, substrati ad alta area superficiale, aromatizzanti, veicolanti, materiali di matrice, e così via.

20 Come utilizzati qui, i termini "individuo", "paziente" o "soggetto" vengono utilizzati in modo intercambiabile e includono qualsiasi animale, compresi i mammiferi, preferibilmente topi, ratti, altri roditori, conigli, cani, gatti, maiali, bovini, pecore, cavalli o primati, e il più preferibilmente l'uomo. I composti descritti qui possono essere somministrati a un mammifero, quale all'uomo, ma possono anche essere somministrati ad altri mammiferi, quale a un animale che necessita di un trattamento veterinario, per esempio animali da compagnia (per esempio cani, gatti e simili), animali da fattoria (per esempio mucche, pecore, maiali, cavalli e simili) e animali da laboratorio (per esempio ratti, topi, cavie e simili).

25 Come utilizzato qui, i termini "farmaceuticamente accettabile" o "farmacologicamente accettabile" comprendono entità molecolari e composizioni che non producono una reazione avversa, allergica o altre reazioni

indesiderate quando somministrate a un animale o all'uomo, come appropriato. Per la somministrazione all'uomo, le preparazioni dovrebbero soddisfare sterilità, pirogenicità e standard generali di sicurezza e di purezza come richiesto dall'ufficio degli standard biologici della FDA.

5 Come utilizzato qui, i termini “veicolante farmaceuticamente accettabile” o “eccipiente farmaceuticamente accettabile”, come utilizzato qui, si riferiscono a qualsiasi e a tutti i solventi, i mezzi di dispersione, i rivestimenti, gli agenti isotonici e i ritardanti l'assorbimento, e simili, che sono compatibili con la somministrazione farmaceutica. L'uso di tali mezzi e agenti per sostanze farmaceuticamente attive è ben noto nell'arte. Le composizioni possono anche contenere altri composti attivi che forniscono funzioni terapeutiche integrative, aggiuntive o potenziate.

10 Come utilizzato qui, il termine “composizione farmaceutica”, come utilizzato qui, si riferisce a una composizione comprendente almeno un composto come descritto qui, formulata insieme a uno o più veicolanti farmaceuticamente accettabili.

Come utilizzato qui, i termini “impurezza A” e “composto 2” si riferiscono ciascuno al composto 3-(5-ammino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilammino)-1,6-naftiridin-2(1H)-one, che è il composto di formula (II) come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, l'impurezza A può essere una sostanza anilinic.

15 Come utilizzato qui, il termine “quantità terapeuticamente efficace” significa la quantità del composto in oggetto che provocherà la risposta biologica o medica di un tessuto, di un sistema o di un animale, (per esempio un mammifero o l'uomo) che è ricercata dal ricercatore, dal veterinario, dal medico o da un altro specialista. I composti descritti qui vengono somministrati in quantità terapeuticamente efficaci per trattare un disturbo.

20 Come utilizzato qui, il termine “trattamento” comprende qualsiasi effetto, per esempio diminuzione, riduzione, modulazione o eliminazione, che porta al miglioramento della condizione, della malattia, del disturbo e simili.

Come utilizzato qui, il termine “principio attivo” significa farmaco, medicamento, sostanza farmaceutica, agente terapeutico, per esempio un composto di formula (I) come descritto qui.

25 Come utilizzato qui, il termine “formulazione orale”, come utilizzato qui, si riferisce a una composizione o a un mezzo utilizzati per somministrare un composto come descritto qui (per esempio un composto di formula (I)) a un soggetto che lo richieda mediante somministrazione orale. Tipicamente, una formulazione orale viene somministrata

5 attraverso la bocca, tuttavia la “formulazione orale” come utilizzata qui è intesa a comprendere qualsiasi sostanza che viene somministrata a un soggetto e che viene assorbita attraverso una membrana, per esempio una membrana mucosa, del tratto gastrointestinale, compresi, per esempio, bocca, esofago, stomaco, intestino tenue, intestino crasso e colon. In alcune forme di realizzazione, la formulazione orale è una composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, la formulazione orale è una composizione farmaceutica somministrata a un soggetto che lo richieda attraverso la bocca.

10 Come utilizzato qui, il termine “plastificante” comprende tutti i composti in grado di plastificare il polimero applicato. In generale, i plastificanti sono additivi che, quando aggiunti in uno stato solido o liquido, sono in grado di ammorbidire i polimeri plastici aumentando quindi la flessibilità della matrice polimerica durante il processo di estrusione a fusione. In generale, i plastificanti riducono la temperatura di transizione vetrosa e il punto di fusione dei polimeri. In generale, i plastificanti riducono anche la viscosità di una massa polimerica fusa permettendo quindi una temperatura di lavorazione inferiore durante l’estrusione della massa fusa a caldo. Esempi di composti che possono fungere da plastificanti includono, ma senza limitazione, glicerina; polietilenglicoli (PEG), per esempio PEG300, PEG400, PEG1500; ftalati, per esempio ftalato di dietile; polisorbati; sorbitolo; esteri di citrato; triacetina; Pluronic, per esempio Pluronic P407; Labrasol; e vitamina E-TPGS.

15 Come utilizzato qui, il termine “stabile” significa qui una forma amorfa di un composto di formula (I) che non si converte in nessun’altra forma solida e contiene meno del 5% (p/p) totale di altre forme (o, per esempio, meno del 4% p/p, meno del 3% p/p, meno del 2% p/p) quando conservata a una temperatura fino a circa 40°C, e a un’umidità relativa da circa il 25% a circa il 75% per almeno circa tre mesi.

20 Come utilizzato qui, il termine “dispersione solida” significa qualsiasi composizione solida avente almeno due componenti. Secondo l’invenzione, una dispersione solida come descritto qui comprende un principio attivo di formula (I) disperso tra un polimero.

25 Una “terapia di combinazione” è un trattamento che comprende la somministrazione di due o più agenti terapeutici, per esempio un composto di formula I e un inibitore della via metabolica della MAPKAP, a un paziente. I due o i più agenti terapeutici possono essere rilasciati nello stesso momento, per esempio in composizioni farmaceutiche separate o nella stessa composizione farmaceutica, oppure possono essere rilasciati in momenti differenti. Per esempio,

essi possono essere rilasciati simultaneamente o durante periodi di tempo sovrapposti, e/o un agente terapeutico può essere rilasciato prima o dopo lo/gli altro/i agente/i terapeutico/i. Il trattamento con una terapia di combinazione comprende facoltativamente il trattamento con l'agente singolo, preceduto o seguito da un periodo di trattamento concomitante con entrambi gli agenti. Tuttavia, viene contemplato che durante un certo periodo di tempo nel paziente sono presenti quantità efficaci dei due o più agenti terapeutici.

In generale, una forma allo stato solido, quali una forma cristallina o una forma amorfa, può essere indicata qui come caratterizzata da dati grafici “come descritto” o “come sostanzialmente descritto” nella figura 1. Tali dati includono, per esempio, diffrattogrammi dei raggi X da polveri e spettri NMR allo stato solido. Com'è ben noto nell'arte, potenzialmente i dati grafici forniscono ulteriori informazioni tecniche per definire ulteriormente la rispettiva forma allo stato solido (la cosiddetta “impronta digitale”) che può non essere necessariamente descritta con riferimento solo ai valori numerici o alle posizioni dei picchi. In ogni caso, la persona esperta comprenderà che tali rappresentazioni grafiche dei dati possono essere soggette a piccole variazioni, per esempio nelle intensità relative dei picchi e nelle posizioni dei picchi a causa di alcuni fattori quali, ma senza limitazione, variazioni della risposta strumentale e variazioni della concentrazione e della purezza del campione, che sono ben noti alla persona esperta. Un cristallo è costituito da atomi disposti in modo periodico in uno spazio tridimensionale, mentre nei materiali amorfi gli atomi sono distribuiti in modo casuale nello spazio tridimensionale. Di conseguenza, il diffrattogramma dei raggi X di un materiale cristallino mostrerà picchi stretti di intensità elevata a causa del fatto che i raggi X vengono diffusi solo in alcune direzioni (a causa della disposizione periodica degli atomi). Al contrario, il diffrattogramma dei raggi X di un materiale amorfo mostra complessivamente picchi ampi (profilo ad alone) di bassa intensità, poiché i raggi X vengono diffusi in molte direzioni differenti, conducendo a grandi gobbe distribuite entro un ampio intervallo (2-teta).

Tutti gli intervalli elencati qui includono i punti finali, compresi quelli che elencano un intervallo “tra” due valori. I termini “sostanzialmente” e “circa” devono essere intesi come modificanti un termine o un valore, in modo tale che essi non siano assoluti. Questo include quantomeno il grado di errore sperimentale atteso, l'errore tecnico e l'errore strumentale per una data tecnica utilizzata per misurare un valore.

5 L'invenzione riguarda forme di realizzazione in cui le composizioni includono dispersioni di solidi amorfi di forme amorfe di un composto di formula (I) in una matrice polimerica e forme amorfe di composti di formula (I). La natura amorfa e le quantità di farmaco cristallino della dispersione solida possono essere determinate mediante diffrazione dei raggi X da polveri (PXRD), analisi al microscopio elettronico a scansione (SEM), calorimetria differenziale a scansione (DSC) o qualsiasi altra misurazione quantitativa standard. Per esempio, il materiale è amorfo ai raggi X quando non vi sono picchi stretti osservati nel suo profilo di PXRD, piuttosto di quanto viene descritto come profili simili ad aloni. I picchi stretti nel profilo indicano la presenza di materiale cristallino. La forma amorfa di un composto di formula (I) può essere caratterizzata dal profilo di diffrazione a raggi X sostanzialmente come descritto nella figura 1.

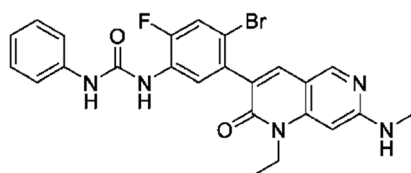
10 Il farmaco amorfo può esistere all'interno della dispersione amorfa solida come fase pura, come soluzione solida di farmaco distribuito omogeneamente in ogni parte del polimero o qualsiasi combinazione di questi stati o di quegli stati che si trovano intermedi tra di essi. Preferibilmente, la dispersione è sostanzialmente omogenea, cosicché il farmaco amorfo viene disperso nel modo più omogeneo possibile in ogni parte del polimero. Come utilizzato qui, "sostanzialmente omogenea" significa che la frazione di farmaco che è presente in domini amorfi relativamente puri all'interno della dispersione solida è relativamente piccola.

15 Processo

Viene inoltre fornito qui un processo per la preparazione di una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) come descritto qui, il processo comprendendo:

- (a) pesare e distribuire il composto di formula (I), un solvente, un polimero e acqua;
- (b) caricare e sospendere il composto di formula (I);
- 20 (c) agitare e miscelare facoltativamente la sospensione finale mantenendo una temperatura di circa 10-25°C;
- (d) far passare la sospensione risultante attraverso uno scambiatore di calore in linea per sciogliere le particelle sospese prima dell'introduzione nell'essiccatore per atomizzazione; e
- (e) essiccare facoltativamente il composto di formula (I) essiccato per atomizzazione.

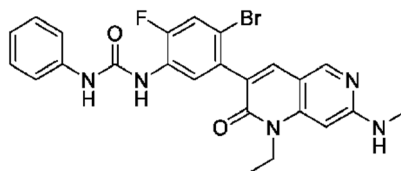
25 Per esempio, in una forma di realizzazione, viene fornito qui un processo per la preparazione della dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)



Formula (I)

il processo comprendendo: miscelare il composto di formula (I), un solvente, un polimero quale l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, e acqua, per ottenere una sospensione; agitare e/o miscelare facoltativamente la sospensione mantenendo una temperatura da circa 10 a circa 25°C; riscaldare la sospensione per sciogliere le particelle sospese prima dell'introduzione in un essiccatore per atomizzazione; essiccare per atomizzazione la sospensione per ottenere una dispersione essiccata per atomizzazione; essiccare la dispersione essiccata per atomizzazione; ottenere quindi la dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, il riscaldamento comprende far passare la sospensione attraverso uno scambiatore di calore in linea.

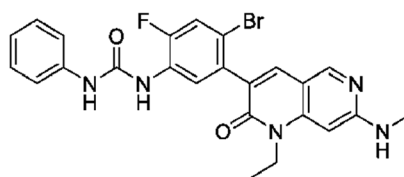
In un'altra forma di realizzazione, viene descritto qui un processo per la preparazione della dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)



Formula (I)

il processo comprendendo: (a) miscelare il composto di formula (I), un solvente, il polimero e acqua per ottenere una sospensione; (b) agitare e/o miscelare facoltativamente la sospensione mantenendo una temperatura da circa 10°C a circa 25°C; (c) riscaldare la sospensione per sciogliere le particelle sospese prima dell'introduzione in un essiccatore per atomizzazione; e (d) essiccare per atomizzazione la sospensione per ottenere una dispersione essiccata per atomizzazione; (e) essiccare la dispersione essiccata per atomizzazione; ottenendo quindi la dispersione solida. In alcune forme di

realizzazione, il riscaldamento comprende far passare la sospensione attraverso uno scambiatore di calore in linea. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)



Formula (I)

viene prodotta mediante il suddetto procedimento.

5 In alcune forme di realizzazione, vengono combinati il composto di formula (I), il solvente, il polimero e l'acqua, e la miscela viene agitata e miscelata in una sospensione. In alcune forme di realizzazione, il solvente, l'acqua e il polimero vengono combinati e agitati prima dell'aggiunta del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, il solvente e l'acqua vengono combinati e agitati prima dell'aggiunta del polimero e del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, il solvente e l'acqua vengono combinati e agitati, cui segue l'aggiunta del polimero, cui segue l'aggiunta
10 del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, il rapporto solvente:acqua può essere di circa 95:5, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra solvente e acqua può essere di circa 90:10, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto solvente:acqua può essere di circa 85:15, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra
15 solvente e acqua può essere di circa 80:20, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra solvente e acqua può essere di circa 75:25, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto solvente:acqua può essere di circa 70:30, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto tra solvente e acqua può essere di circa 65:35, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto solvente:acqua può essere di circa 60:40, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di realizzazione, il rapporto
20 tra solvente e acqua può essere di circa 55:45, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero. In alcune forme di

realizzazione, il rapporto tra solvente e acqua può essere di circa 50:50, cui seguono l'aggiunta e la dissoluzione del polimero.

5 In alcune forme di realizzazione, il solvente è un composto organico in cui il principio attivo e il polimero sono reciprocamente solubili. In alcune forme di realizzazione, il solvente è un alcol, un chetone, un etere, un estere, un alcano alogenato, un'ammide, un solfene, un acido o un nitrocomposto. In alcune forme di realizzazione, il solvente è metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo o butanolo. In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetone, metiletilchetone (MEK) o metilisobutilchetone (MIBK). In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetato di metile, acetato di etile o acetato di propile. In alcune forme di realizzazione, il solvente è etere dietilico, tetraidrofurano (THF), 2-metil-THF, 2,5-dimetil-THF o 2,2,5,5-tetrametil-THF. In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetonitrile, cloruro di metilene, 10 toluene, 1,1,1-tricloroetano, dimetilacetammide (DMA), nitrometano, acido acetico o dimetilsolfossido (DMSO). Miscele di solvente e acqua sono adatte purché il polimero e il composto di formula (I) siano sufficientemente solubili da rendere fattibile il processo di essiccamento per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:acetone. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:THF. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:metanolo. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:etanolo. 15 In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:metiletilchetone. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:cloruro di metilene. In alcune forme di realizzazione, le miscele di solventi sono adatte purché il polimero e il composto di formula (I) siano sufficientemente solubili da rendere fattibile il processo di essiccamento per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è metanolo:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, 20 la miscela solvente:solvente è etanolo:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è metanolo:diclorometano. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è etanolo:diclorometano.

25 In alcune forme di realizzazione, il solvente è un composto organico in cui viene sospeso il principio attivo. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I) viene sospeso in una miscela di acqua purificata e THF prima dell'aggiunta del polimero. In alcune forme di realizzazione, il composto 1 viene sospeso in una miscela di acqua purificata e THF prima dell'aggiunta di HPMCAS-HG.

In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-100 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-30 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-25 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-20 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-15 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 5-10 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 30-50 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 35-45 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 35-40 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 40-45 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 42-48 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 45-50 kg/h. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di funzionamento della velocità di flusso della sospensione attraverso lo scambiatore di calore in linea può essere di circa 50-100 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 50-90 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 50-80 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 50-70 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso della sospensione è di circa 50-60 kg/h.

In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 110-130°C, preferibilmente di circa 115-125°C, il più preferibilmente di circa 116°C, circa 117°C, circa 118°C, circa 119°C, circa 120°C, circa 121°C, circa 122°C, circa 123°C, circa 124°C, circa 125°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 15-25°C. In alcune forme di

realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-25°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 10-100°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-90°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-80°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-70°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-60°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-50°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-40°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura della soluzione vicino o in corrispondenza dell'ugello dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 20-30°C.

In alcune forme di realizzazione, la pressione del gas di profilamento dell'ugello di essiccamento per atomizzazione può essere di circa 50-100 psig. In alcune forme di realizzazione, la velocità di flusso del gas essiccante alla rinfusa dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 400-500 kg/h. In alcune forme di realizzazione, la temperatura in uscita dalla camera dell'essiccatore per atomizzazione può essere di circa 45-75°C. In alcune forme di realizzazione, la temperatura del condensatore dell'essiccatore per atomizzazione può essere da circa -5 a circa -20°C.

Dopo il completamento dell'essiccamento per atomizzazione, l'intermedio essiccato per atomizzazione viene sottoposto a un essiccamento per atomizzazione secondario facoltativo in un essiccatore sottovuoto sotto agitazione. In alcune forme di realizzazione, la temperatura di essiccamento può essere di circa 30-60°C, preferibilmente di circa 35-55°C, il più preferibilmente di circa 40-50°C. In alcune forme di realizzazione, il tempo di durata dell'essiccamento può essere non inferiore a circa 3 ore, preferibilmente non inferiore a circa 6 ore, non inferiore a circa 7 ore, non inferiore a circa 8 ore, non inferiore a circa 9 ore. In alcune forme di realizzazione, la pressione della camera può essere di circa 30-60 mbar, preferibilmente di circa 35-55 mbar, il più preferibilmente di circa 40-50 mbar.

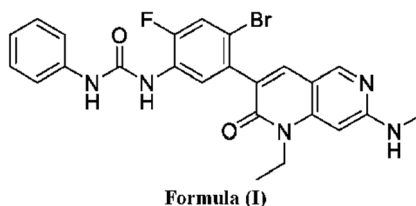
In alcune forme di realizzazione, il polimero può essere ionico. In alcune forme di realizzazione, il polimero può essere non ionico. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di polivinilpirrolidone, polietilenossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di poliossietilene-poliossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, poliossietilenealchileteri, poliossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, idrossietilcellulosa, metilcellulosa e idrossipropilcellulosa, poli-acido metacrilico-etilacrilato, poli-acido metacrilico-metilmetacrilato, poli-metilmetacrilato-etilacrilato, poli-cloruro di trimetilammonioetilmetacrilato-metilmetacrilato-etilacrilato e poli(butilmetacrilato-co-(2-dimetilamminoetil)metacrilato-co-metilmetacrilato) e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di polivinilpirrolidone, polietilenossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di poliossietilene-poliossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, poliossietilenealchileteri, poliossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato,

cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero è idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, alcoli polivinilici che hanno almeno una parte delle loro unità di ripetizione in forma idrolizzata, polivinilpirrolidone, polossameri, o loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

Caratterizzazione di forme cristalline e amorfe

In un aspetto generale, la base libera del composto di formula (I) può essere utilizzata come materiale di partenza o può essere preparata mediante i procedimenti descritti inoltre in US 8,940,756 e US 8,461,179.

In un aspetto generale, che non fa parte delle rivendicazioni, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I).



In un altro aspetto generale, che non fa parte delle rivendicazioni, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore a circa il 95% e solventi residui inferiori a circa lo 0,5%.

Generalmente, la forma amorfa di un composto di formula (I) è sostanzialmente priva di solventi residui. Il termine “sostanzialmente priva” significa che i solventi residui sono entro i limiti ICH ammissibili adatti per le preparazioni farmaceutiche. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dell’1% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,9% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,8% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,7% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,6% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,5% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,4% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,3% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,2% di solventi residui. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) contiene meno dello 0,1% di solventi residui.

In un altro aspetto generale, che non fa parte delle rivendicazioni, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I) avente purezza mediante HPLC superiore a circa il 95%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 96%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 97%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 98%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 99%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 99,5%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 99,8%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 99,9%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 90%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 92%. In alcune forme di realizzazione, la purezza mediante HPLC è superiore a circa il 94%.

In un altro aspetto, che non fa parte delle rivendicazioni, viene fornito qui un composto di formula (I) in forma amorfa che è sostanzialmente privo di qualsiasi altra forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, un composto di

formula (I) in forma amorfa contiene meno di circa il 5% di altre forme cristalline. In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I) contiene non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina. La forma amorfa fornita qui non si converte essenzialmente in alcuna forma cristallina di un composto di formula (I) in varie condizioni, cioè, contiene non più di (“NMT”) circa il 10% (p/p),
5 circa il 5% (p/p), circa il 4% (p/p), circa il 3% (p/p), circa il 2% (p/p), circa l’1% (p/p), circa lo 0,5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I).

Come utilizzato qui, “sostanzialmente priva di qualsiasi altra forma” significa che la forma amorfa allo stato solido di una forma di un composto di formula (I) contiene circa il 20% o meno, circa il 10% o meno, circa il 5% o meno, circa il 2% o meno, o circa l’1% o meno, di qualsiasi altra forma del composto in oggetto come misurato, per esempio,
10 mediante PXRD, o meno di circa il 20%, meno di circa il 10%, meno di circa il 5%, meno di circa il 4%, meno di circa il 3%, meno di circa il 2% o meno di circa l’1% di qualsiasi altra forma del composto in oggetto come misurato, per esempio, mediante PXRD. Così, uno stato solido della forma amorfa di un composto di formula (I) descritto qui come sostanzialmente privo di qualsiasi altra forma allo stato solido sarebbe inteso a contenere più dell’80% (p/p), più del 90% (p/p), più del 95% (p/p), più del 98% (p/p) o più del 99% (p/p) della forma amorfa allo stato solido in oggetto di un
15 composto di formula (I). Conseguentemente, in alcune forme di realizzazione, le forme allo stato solido di forma amorfa descritte di un composto di formula (I) possono contenere dall’1% al 20% (p/p), dal 5% al 20% (p/p) o dal 5% al 10% (p/p) di una o più altre forme allo stato solido di un composto di formula (I).

Come utilizzato qui, “nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina” significa che la forma amorfa allo stato solido di una forma di un composto di formula (I) contiene una quantità di forma cristallina che è pari o inferiore
20 alle quantità rilevabili da uno strumento di rilevamento e/o misurazione, per esempio mediante PXRD. Questa quantità può includere preferibilmente meno di circa il 4% p/p, meno di circa il 3% p/p, meno di circa il 2% p/p o meno di circa l’1% p/p di qualsiasi altra forma del composto in oggetto come misurato, per esempio, mediante PXRD. Questa quantità può essere preferibilmente inferiore al 4% p/p, inferiore al 3% p/p, inferiore al 2% p/p o inferiore all’1% p/p.

Il contenuto delle forme allo stato solido viene misurato tipicamente mediante qualsiasi procedimento adatto
25 apprezzato da una persona esperta nell’arte, per esempio PXRD, NMR allo stato solido, IR, Raman o DSC.

Un procedimento analitico esemplificativo è il seguente: la diffrazione dei raggi X da polveri può essere eseguita utilizzando un misuratore di diffrazione Rigaku D/MAX 2200 VPC o PANALYTICAL ExpertPro DY2408 o altre macchine adatte nella pratica, il profilo di diffrazione dei raggi X da polveri è stato misurato a temperatura ambiente utilizzando una provetta riempita di Cu-K α (40 kV, 40 mA) come sorgente di raggi X con un goniometro a grande angolo, una fenditura di diffusione di 1°, una fenditura divergente di 1°, un monocromatore secondario di grafite e un contatore a scintillazione. La raccolta dei dati è stata effettuata in 2-teta. Modalità di scansione continua a una velocità di scansione di 3°/minuto in passaggi di scansione di 0,02° nell'intervallo da 2° a 40°.

In un aspetto, che non fa parte delle rivendicazioni, viene fornita qui una forma amorfa di un composto di formula (I), che non contiene più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina quando conservata a una temperatura di fino a circa 40°C e a un'umidità relativa da circa il 25% a circa il 75% per almeno circa tre mesi. La presente invenzione comprende una forma amorfa di un composto di formula (I) in una forma stabile. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa non si converte essenzialmente in nessuna forma cristallina di un composto di formula (I) in varie condizioni, cioè, contiene non più ("NMT") del 10% (p/p), del 5% (p/p), del 4% (p/p), del 3% (p/p), del 2% (p/p), dell'1% (p/p), dello 0,5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, e preferibilmente nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, quando conservata a 25°C e alle seguenti condizioni: umidità relativa dello 0% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 20% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 40% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 60% per 3 giorni, o preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa dell'80% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa al 100% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) descritto qui non si converte nel composto cristallino di formula (I) in condizioni di umidità relativa dello 0-100%, a 25°C-40°C per almeno 0-360 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p), e preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina quando conservata a 25°C e a un'umidità relativa (UR) del 60% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p), e

preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando conservata a 25°C e a un'umidità relativa (UR) dell'80% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 30 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 60 giorni. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 3 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 4 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 5 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 6 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 7 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 8 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di

un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 9 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 10 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 11 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 12 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 13 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 14 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 15 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 16 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 17 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 18 mesi. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene

più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 2 anni. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 10%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 20%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 30%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 40%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 50%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 60%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 70%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa dell'80%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 25°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 30°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 35°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 40°C.

In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I) in forma altamente pura e stabile. La forma altamente pura e amorfa di solito ha una purezza mediante HPLC di almeno il 95% (p/p), preferibilmente di almeno il 96% (p/p), preferibilmente di almeno il 97% (p/p), preferibilmente di almeno il 98% (p/p), preferibilmente di almeno il 99% (p/p), e non si converte nella forma cristallina, come descritto qui sopra. Quindi, come descritto qui, la forma amorfa di un composto di formula (I) può avere una purezza chimica elevata, oltre a una purezza polimorfica elevata. La forma altamente pura e amorfa di un composto di formula (I) contiene non più del 10% (p/p), non più del 5% (p/p), non più del 4% (p/p), non più del 3% (p/p), non più del 2% (p/p), non più dell'1% (p/p) di qualsiasi forma cristallina quando conservata alle condizioni esemplificate nella tabella 2 (a)-(c), che comprende la forma amorfa di composti di formula (I) preparata secondo l'esempio 1, qui sotto. In particolare, sorprendentemente, la forma amorfa di un composto di formula (I) è altamente stabile, non mostrando alcuna conversione polimorfica in forme cristalline in condizioni rigorose di umidità relativa elevata e temperatura elevata.

In un aspetto, viene fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I), che non contiene più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina quando conservata a una temperatura fino a circa 40°C e a un'umidità relativa da circa il 25% a circa il 75%

per almeno circa tre mesi. La presente invenzione comprende una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) in una forma stabile. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa non si converte essenzialmente in nessuna forma cristallina di un composto di formula (I) in varie condizioni, cioè, contiene non più (“NMT”) del 10% (p/p), del 5% (p/p), del 4% (p/p), del 3% (p/p), del 2% (p/p), dell’1% (p/p), dello 0,5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, e preferibilmente nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, quando conservata a 25°C e alle seguenti condizioni: umidità relativa dello 0% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 20% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 40% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa del 60% per 3 giorni, o preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa dell’80% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni, o umidità relativa al 100% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) descritto qui non si converte nel composto cristallino di formula (I) in condizioni di umidità relativa dello 0-100%, a 25°C-40°C per almeno 0-360 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p), e preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina quando conservata a 25°C e a un’umidità relativa del 60% (UR) per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 10% (p/p), e preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando conservata a 25°C e umidità relativa (UR) dell’80% per 3 giorni, preferibilmente per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando esposta a un’umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 7 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi forma cristallina, quando esposta a un’umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 30 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più del 5%, preferibilmente nessuna quantità rilevabile, di qualsiasi

forma cristallina, quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% a 25°C per 60 giorni. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 3 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 4 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 5 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 6 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 7 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 8 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 9 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 10 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna

quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 11 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 12 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-75% tra 25-40°C per 13 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 14 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 15 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 16 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 17 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 18 mesi. In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) non contiene più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina o alcuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina di un composto di formula (I), quando esposta a un'umidità relativa dello 0-100% tra 25-40°C per 2 anni. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 10%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 20%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 30%.

In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 40%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 50%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 60%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 70%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa dell'80%. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 25°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 30°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 35°C. In alcune forme di realizzazione, l'umidità relativa è circa del 90%. In alcune forme di realizzazione, la temperatura è di 40°C.

10 In alcune forme di realizzazione, una dispersione solida descritta qui comprende meno di circa lo 0,05% (p/p) (per esempio da circa lo 0,01% a circa l'1% p/p, o da circa lo 0,01% a circa lo 0,08% p/p) di 3-(5-ammino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilammino)-1,6-naftiridin-2(1H)-one, anilina, o loro combinazioni, rilevato mediante HPLC.

15 In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I) è presente in forma altamente pura e stabile. La forma altamente pura e amorfa di solito ha una purezza mediante HPLC di almeno il 95% (p/p), preferibilmente di almeno il 96% (p/p), preferibilmente di almeno il 97% (p/p), preferibilmente di almeno il 98% (p/p), preferibilmente di almeno il 99% (p/p), e non si converte nella forma cristallina, come descritto qui sopra. Quindi, come descritto qui, una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) può avere una purezza chimica elevata, oltre a una purezza polimorfica elevata. La forma altamente pura e amorfa di un composto di formula (I) contiene non più del 10% (p/p), non più del 5% (p/p), non più del 4% (p/p), non più del 3% (p/p), non più del 2% (p/p), non più dell'1% (p/p) di qualsiasi forma cristallina quando conservata nelle condizioni esemplificate nella tabella 2 (a)-(c), che comprende una dispersione solida comprendente un composto di formula (I) preparato secondo l'esempio 1, qui sotto. In particolare, sorprendentemente, una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) è altamente stabile, non mostrando alcuna conversione polimorfica in forme cristalline in condizioni rigorose di umidità relativa elevata e temperatura elevata.

25 In un aspetto, una forma amorfa di un composto di formula (I) è caratterizzata da diffrazione dei raggi X sostanzialmente come descritto nella figura 1. Viene descritta qui una forma amorfa di un composto di formula (I). La

forma amorfa può essere caratterizzata da un profilo ad “alone” amorfo di PXRD; un profilo di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come descritto dalla figura 1 e combinazioni di questi dati. La forma amorfa di un composto di formula (I) può essere preparata mediante il processo di sciogliere il composto di formula (I), essiccare per atomizzazione la soluzione del composto; ed essiccare il composto essiccato per atomizzazione.

5 In un aspetto, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità inaspettatamente aumentata (tabella 3). In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 10 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 20 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di
10 realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 30 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 40 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 50 volte rispetto a quella del composto cristallino. In
15 alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 60 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 70 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 80 volte rispetto a quella del composto
20 cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 90 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 100 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 110 volte
25 rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma

5 amorfà di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 120 volte rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 1 ordine di grandezza in più rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una solubilità aumentata di circa 2 ordini di grandezza in più rispetto a quella del composto cristallino.

10 In un aspetto, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha un profilo farmacocinetico inaspettatamente aumentato (tabella 4). In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 5 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 7 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 10 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 12 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 15 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha una concentrazione massima (C_{max}) circa 20 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha un'esposizione totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 5 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha un'esposizione totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 7 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha un'esposizione totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 10 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfà di un composto di formula (I) ha un'esposizione

20

25

totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 12 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha un'esposizione totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 15 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) ha un'esposizione totale al farmaco (AUC(0-∞)) circa 20 volte superiore rispetto a quella del composto cristallino.

Dispersioni essiccate per atomizzazione

Dispersioni del principio attivo e del polimero farmaceuticamente accettabile come descritto qui vengono preparate mediante un processo di essiccamento per atomizzazione. Come utilizzato qui, i termini "dispersione essiccata per atomizzazione" o "dispersione polverizzata essiccata per atomizzazione" significano un prodotto di un processo di essiccamento per atomizzazione in cui il prodotto comprende una dispersione di almeno un principio attivo e almeno un eccipiente, quale un polimero. In alcune forme di realizzazione, il polimero è un polimero farmaceuticamente accettabile scelto nel gruppo consistente di polivinilpirrolidone, polietilenoossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilenealchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, idrossietilcellulosa, metilcellulosa e idrossipropilcellulosa, poli-acido metacrilico-etilacrilato, poli-

acido metacrilico-metilmacrilato, poli-metilmacrilato-etilacrilato, poli-cloruro di trimetilammonioetilmetacrilato-metilmacrilato-etilacrilato e poli(butilmetacrilato-co-(2-dimetilamminoetil)metacrilato-co-metilmacrilato) e loro miscele.

5 Nel processo di essiccamento per atomizzazione, il principio attivo e uno o più polimeri vengono disciolti in un solvente comune. Qui, “comune” significa che il solvente, che può essere una miscela di composti, scioglierà sia il principio attivo che il/i polimero/i. Dopo che sia il principio attivo che il polimero sono stati disciolti, il solvente viene rapidamente rimosso per evaporazione nell’apparecchio di essiccamento per atomizzazione, portando alla formazione di una dispersione solida sostanzialmente omogenea. In tali dispersioni, il principio attivo viene disperso nel modo più omogeneo possibile in ogni parte del polimero e può essere pensato come soluzione solida di principio attivo disperso nel/i polimero/i.

10 Il solvente viene rimosso mediante il processo di essiccamento per atomizzazione. Il termine “essiccamento per atomizzazione” viene utilizzato convenzionalmente e si riferisce in generale a processi che coinvolgono la disgregazione di miscele liquide in piccole goccioline (atomizzazione) e la rimozione rapida del solvente dalla miscela in un apparato di essiccamento per atomizzazione dove vi è una forte forza motrice per l’evaporazione del solvente dalle goccioline. I processi di essiccamento per atomizzazione e l’attrezzatura di essiccamento per atomizzazione vengono descritti in generale in Perry’s Chemical Engineers’ Handbook, pagine da 20-54 a 20-57 (sesta edizione, 1984). Maggiori dettagli sui processi e sull’attrezzatura di essiccamento per atomizzazione vengono esaminati da Marshall, “Atomization and Spray-Drying”, 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954), e Masters, Spray Drying Handbook (quarta edizione, 1985). Inoltre, un ulteriore processo e ulteriori tecniche e attrezzatura di essiccamento per atomizzazione vengono descritti in generale in US 8,343,550 e US 7,780,988. La forte forza motrice per l’evaporazione del solvente viene generalmente fornita mantenendo la pressione parziale del solvente nell’apparecchio di essiccamento per atomizzazione ben al di sotto della pressione di vapore del solvente alla temperatura di essiccamento delle goccioline. Ciò viene realizzato (1) mantenendo la pressione nell’apparecchio di essiccamento per atomizzazione a un vuoto parziale (per esempio da 0,01 a 0,50 atm); o (2) miscelando le goccioline liquide con un gas di essiccamento caldo; o (3) mediante sia (1) che (2). Inoltre,

una porzione del calore richiesto per l'evaporazione del solvente può essere fornita riscaldando la soluzione da atomizzare.

5 Il gas di essiccamento può essere potenzialmente un gas qualsiasi, ma per minimizzare il rischio di incendio o esplosioni dovuto all'ignizione di vapori infiammabili, e per minimizzare l'ossidazione indesiderata del farmaco, del polimero che aumenta la concentrazione, o di altri materiali nella dispersione, viene utilizzato un gas inerte, quali azoto, aria arricchita con azoto, o argon. La temperatura del gas di essiccamento all'ingresso di gas dell'apparecchio è tipicamente da circa 60°C a circa 300°C. La temperatura delle particelle di prodotto, del gas di essiccamento, e del solvente evaporato all'uscita o all'estremità distale del cono di raccolta varia tipicamente da circa 0°C a circa 100°C.

10 I solventi adatti per un processo di essiccamento per atomizzazione possono essere qualsiasi composto organico in cui il principio attivo e il polimero sono reciprocamente solubili. Il solvente dovrebbe avere tossicità relativamente bassa ed essere rimosso dalla dispersione a un livello che sia accettabile secondo le linee guida del comitato internazionale sull'armonizzazione (ICH). La rimozione del solvente a questo livello può richiedere un passaggio di lavorazione successivo, quali l'essiccamento su vassoi o l'essiccamento secondario. In alcune forme di realizzazione, il solvente è un alcol, un chetone, un etere, un estere, un alcano alogenato, un'amide, un solfene, un acido o un nitrocomposto. In alcune
15 forme di realizzazione, il solvente è metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo o butanolo. In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetone, metiletilchetone (MEK) o metilisobutilchetone (MIBK). In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetato di metile, acetato di etile o acetato di propile. In alcune forme di realizzazione, il solvente è etere dietilico, tetraidrofurano (THF), 2-metil-THF, 2,5-dimetil-THF o 2,2,5,5-tetrametil-THF. In alcune forme di realizzazione, il solvente è acetonitrile, cloruro di metilene, toluene, 1,1,1-tricloroetano, dimetilacetammide (DMA),
20 nitrometano, acido acetico o dimetilsolfossido (DMSO). Miscele di solvente e acqua sono adatte purché il polimero e il composto di formula (I) siano sufficientemente solubili da rendere fattibile il procedimento di essiccamento per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:acetone. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:THF. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:metanolo. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:etanolo. In alcune forme di
25 realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:metiletilchetone. In alcune forme di realizzazione, la miscela

acqua:solvente è acqua:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, la miscela acqua:solvente è acqua:cloruro di metilene. In alcune forme di realizzazione, miscele di solventi sono adatte purché il polimero e il composto di formula (I) siano sufficientemente solubili da rendere fattibile il processo di essiccamento per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è metanolo:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è etanolo:acetato di etile. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è metanolo:diclorometano. In alcune forme di realizzazione, la miscela solvente:solvente è etanolo:diclorometano.

La composizione del materiale di caricamento recante un solvente dipenderà dal rapporto desiderato del farmaco rispetto al polimero nella dispersione e dalla solubilità del farmaco e del polimero nel solvente. Generalmente, è desiderabile utilizzare la più alta concentrazione possibile di farmaco e polimero combinati nel materiale di caricamento recante un solvente, assunto che il farmaco e il polimero siano disciolti nel solvente nell'intervallo di temperatura del processo, per ridurre la quantità totale di solvente che deve essere rimosso per formare la dispersione amorfa solida. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati da almeno circa lo 0,01% in peso ad almeno circa il 20% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa lo 0,01% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa lo 0,1% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa lo 0,5% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa l'1,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 2,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 3,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 4,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 5,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una

concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 6,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 7,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa l'8,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa 9,0% in peso. In alcune forme di realizzazione, il materiale di alimentazione recante un solvente ha una concentrazione di farmaco e polimero combinati di almeno circa il 10,0% in peso.

Il tempo di permanenza medio delle particelle nella camera di essiccamento dovrebbe essere di almeno 10 secondi, preferibilmente di almeno 20 secondi. Tipicamente, dopo la solidificazione, la polvere formata rimane nella camera di essiccamento per atomizzazione per un periodo di circa da 5 a 60 secondi, causando l'ulteriore evaporazione del solvente. Il contenuto finale di solvente della dispersione solida all'uscita dall'essiccatore dovrebbe essere basso, poiché questo riduce la mobilità delle molecole farmaceutiche nella dispersione, migliorandone quindi la stabilità. Generalmente, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione dovrebbe essere inferiore a circa il 10% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 9% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa l'8% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 7% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 6% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è meno di circa il 5% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 4% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 3% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa il 2% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto

di solvente della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa l'1% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di acetone della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa lo 0,5% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di acetone della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa lo 0,3% in peso. In alcune forme di realizzazione, il contenuto di acetone della dispersione quando lascia la camera di essiccamento per atomizzazione è inferiore a circa lo 0,1% in peso. Un passaggio di lavorazione successivo, quale l'essiccamento su vassoi, può essere utilizzato per rimuovere il solvente a questo livello.

Dispersioni a caldo

Dispersioni del principio attivo e del polimero farmaceuticamente accettabile come qui descritto possono essere prodotte mediante estrusione a caldo. In una forma di realizzazione, viene fornito qui un processo per la preparazione di una dispersione solida comprendente una forma amorfa o sostanzialmente amorfa di un composto di formula (I), il processo comprendendo: (a) pesare e distribuire il composto di formula (I), uno o più polimeri e facoltativamente uno o più ulteriori additivi, quali plastificanti; (b) miscelare il composto di formula (I), i suddetti polimeri e i suddetti ulteriori additivi in un miscelatore; (c) caricare il materiale miscelato in un estrusore a caldo a una velocità controllata e a una temperatura controllata; (d) raffreddare il materiale estruso; (e) recuperare il materiale estruso a caldo raffreddato; (f) macinare o tritare il materiale estruso in una forma adatta per la miscelazione con ulteriori eccipienti farmaceutici. In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) viene preparato in un estrusore a vite a caldo riscaldato a una velocità controllata e a una temperatura controllata. In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) viene preparato a una temperatura controllata tra 130° e 180°C. In alcune forme di realizzazione, l'uno o i più polimeri del prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) sono idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato. In alcune forme di realizzazione, l'uno o i più polimeri del prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) sono un copolimero di vinilpirrolidinone-vinilacetato (per esempio Kollidon® VA64 o simili). In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida del prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 10% a circa il 50% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida del prodotto estruso a caldo del composto di formula

(I) comprende da circa il 10% a circa il 40% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida del prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 10% a circa il 30% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida del prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 20% a circa il 30% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo.

In alcune forme di realizzazione, l'uno o i più ulteriori additivi sono un plastificante. In alcune forme di realizzazione, un additivo nel prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende PEG400. In alcune forme di realizzazione, un additivo nel prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende PEG1500. In alcune forme di realizzazione, un additivo nel prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende vitamina E-TPGS. In alcune forme di realizzazione, un additivo nel prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende Labrasol. In alcune forme di realizzazione, un additivo nel prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende Pluronic P407. In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 5% a circa il 30% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo costituito da polimero e plastificante. In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 10% a circa il 30% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo costituito da polimero e plastificante. In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprende da circa il 20% a circa il 30% in peso del composto di formula (I) sulla base del peso totale del prodotto estruso a caldo costituito da polimero e plastificante.

In alcune forme di realizzazione, il prodotto estruso a caldo del composto di formula (I) comprendente circa il 25% del composto di formula (I), circa il 20% di PEG1500 e circa il 55% di VA64 può essere estruso a circa 160°C.

In alcune forme di realizzazione, la dispersione viene preparata miscelando tutti i componenti singoli in un miscelatore appropriato, quali un miscelatore, un agitatore, un miscelatore a V o un mulino, caricando il materiale miscelato in un estrusore a caldo a una velocità controllata e a una temperatura controllata, raffreddando il materiale estruso all'aria, o mediante un flusso di gas, o in una vasca di liquido, o su una superficie o un nastro trasportatore, e

recuperando il materiale estruso a caldo raffreddato. In alcune forme di realizzazione, il materiale estruso a caldo viene utilizzato come tale. In alcune forme di realizzazione, il materiale estruso a caldo è adatto in una formulazione per il rilascio controllato del composto di formula (I).

5 In alcune forme di realizzazione, la dispersione viene preparata miscelando uno o più dei componenti singoli in un miscelatore appropriato, quali un miscelatore, un agitatore, un miscelatore a V o un mulino, aggiungendo uno o più dei componenti singoli in un estrusore a caldo durante il processo di estrusione a una velocità controllata e a una temperatura controllata, raffreddando il materiale estruso all'aria, o mediante un flusso di gas, o in una vasca di liquido, o su una superficie o un nastro trasportatore, recuperando il materiale estruso a caldo raffreddato. In alcune forme di realizzazione, il materiale estruso a caldo può essere utilizzato come tale. In alcune forme di realizzazione, il materiale
10 estruso a caldo può essere adatto in una formulazione per il rilascio controllato del composto di formula (I).

Composizioni e formulazioni farmaceutiche

L'invenzione è definita dall'ambito delle rivendicazioni. In un aspetto, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili. In un aspetto, viene fornita
15 qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili e un polimero. In un aspetto, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente la forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina e uno o più veicolanti farmaceuticamente accettabili, eccipienti, o diluenti.

20 Tali composizioni o composizioni farmaceutiche, per esempio, possono essere in forma di compressa, capsula, pillola, polvere, liquidi, sospensioni, emulsioni, granuli, formulazioni a rilascio prolungato, soluzione e sospensione. La composizione farmaceutica può essere in una formulazione orale adatta per una somministrazione singola di dosaggi precisi.

La forma amorfa di un composto di formula (I) può essere modellata in una forma di dosaggio finita. La forma di dosaggio finita comprende una tra più di una forma di dosaggio liquida, solida o semisolida in relazione alla via di somministrazione.

5 Gli eccipienti impiegati nelle composizioni farmaceutiche possono conferire buone caratteristiche di scorrimento e di compressione della polvere al materiale che viene compresso. Le caratteristiche desiderate degli eccipienti possono includere comprimibilità elevate in modo da permettere di preparare compresse resistenti a basse forze di compressione; buone proprietà di scorrimento della polvere che possono migliorare lo scorrimento della polvere di altri eccipienti nella
10 composizione; e coesione, per esempio per prevenire lo sbriciolamento di una compressa durante la lavorazione, il trasporto e la manipolazione. Tali proprietà sono impartite a questi eccipienti attraverso passaggi di pretrattamento, quali granulazione a secco (per esempio mediante compattazione con rulli, slugging), granulazione a umido, sferonizzazione mediante essiccamento per atomizzazione (per esempio dispersione essiccata per atomizzazione, nanodispersioni solide) o cristallizzazione (per esempio forme saline) di una composizione farmaceutica. Esse possono essere classificate a seconda del ruolo che svolgono nella compressa finale. Altri eccipienti che conferiscono caratteristiche fisiche a una compressa finita sono i coloranti e gli agenti aromatizzanti (per esempio nel caso di compresse masticabili). Esempi di
15 eccipienti vengono descritti, per esempio, in Handbook of Pharmaceutical Excipients (quinta edizione), a cura di Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey e Sian C. Owen; editore: Pharmaceutical Press.

Come descritto qui, le composizioni farmaceutiche possono comprendere anche un polimero farmaceuticamente accettabile. I polimeri farmaceuticamente accettabili possono essere ionici o non ionici. Polimeri farmaceuticamente accettabili esemplificativi includono polivinilpirrolidone, polietilenoossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-
20 vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilalchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato,
25 idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato,

idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, idrossietilcellulosa, metilcellulosa e idrossipropilcellulosa, poli-acido metacrilico-etilacrilato, poli-acido metacrilico-metilmetacrilato, poli-metilmetacrilato-etilacrilato, poli-cloruro di trimetilammonioetilmetacrilato-metilmetacrilato-etilacrilato e poli(butilmetacrilato-co-(2-dimetilamminoetil)metacrilato-co-metilmetacrilato), o loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di: polivinilpirrolidone, polietilenossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilenealchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, e loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile è idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

La composizione farmaceutica fornita qui può comprendere uno o più riempitivi, che vengono aggiunti, per esempio, per incrementare il peso della massa della miscela risultante in una pratica dimensione per compressione. I riempitivi che possono essere utilizzati includono uno o più tra sali di calcio quale il fosfato di calcio dibasico e zuccheri quali lattosio, saccarosio, destrosio, cellulosa microcristallina, mannitolo e maltodestrina. Esempi di riempitivi farmaceuticamente accettabili e diluenti farmaceuticamente accettabili includono, ma senza limitazione, zucchero da pasticceria, zucchero comprimibile, destrati, destrina, destrosio, lattosio, mannitolo, cellulosa microcristallina, cellulosa in polvere, sorbitolo, saccarosio e talco. In alcune forme di realizzazione, il riempitivo è la cellulosa microcristallina, che può essere prodotta dall'idrolisi controllata dell'alfa-cellulosa. La cellulosa microcristallina adatta avrà una granulometria media da circa 20 nm a circa 200 nm. La cellulosa microcristallina adatta comprende Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 e Avicel PH 200, per esempio prodotti da FMC Corporation. In alcune forme di realizzazione, il riempitivo è il lattosio.

La composizione farmaceutica può anche comprendere un lubrificante. Tipicamente, il termine "lubrificante", come utilizzato qui, viene aggiunto per impedire che i materiali per compressione si appiccichino ai punzoni, per minimizzare l'attrito durante la compressione in compresse e per permettere la rimozione della compressa ottenuta per compressione dallo stampo. Esempi di lubrificanti includono, ma senza limitazione, silice colloidale, trisilicato di magnesio, talco, carbonato di magnesio, ossido di magnesio, glicerilbeptato, polietilenglicole, polimeri di ossido di etilene (per esempio Carowax), laurilsolfato di sodio, stearato di magnesio, stearato di alluminio, stearato di calcio, stearilfumarato di sodio, acido stearico, laurilsteato di magnesio e miscele di stearato di magnesio con laurilsolfato di sodio. Lubrificanti esemplificativi includono stearato di calcio, stearato di magnesio e stearilfumarato di sodio. In alcune forme di realizzazione, il lubrificante è lo stearato di magnesio.

La composizione farmaceutica fornita qui può anche comprendere un glidante. Il termine "glidante", come utilizzato qui, è una sostanza aggiunta a una polvere che può migliorarne la scorrevolezza, quale riducendo l'attrito interparticellare. Glidanti esemplificativi includono, ma senza limitazione, silici colloidali, diossido di silicio colloidale, silice pirogenica, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, talco, Syloid®, amido e silicati di magnesio e alluminio. In alcune forme di realizzazione, il glidante è il diossido di silicio. Si dovrebbe notare che gli eccipienti possono svolgere molteplici

funzioni. In alcune forme di realizzazione, il lubrificante, per esempio lo stearato di magnesio, può anche fungere da glidante.

5 Un disintegrante può essere presente in una quantità necessaria per accelerare la dissoluzione (per esempio per incrementare la velocità di disintegrazione di una compressa). Il termine “disintegrante”, come utilizzato qui, si riferisce a un eccipiente che può opporsi alle forze fisiche del legame particellare in una compressa o in una capsula quando la formulazione orale viene posta in un ambiente acquoso. I disintegranti includono derivati dell'amido e sali di carbossimetilcellulosa. Esempi di disintegranti farmaceuticamente accettabili includono, ma senza limitazione, amidi, per esempio amido glicolato sodico, amido pregelatinizzato; argille; cellulose; alginati; gomme; polimeri reticolati, per esempio polivinilpirrolidone reticolato (per esempio Poliplasdone™, polivinilpolipirrolidone, crospovidone), carbossimetilcellulosa calcica reticolata e carbossimetilcellulosa sodica reticolata (croscarmellosio sodico); e polisaccaridi della soia. In alcune forme di realizzazione, il disintegrante è il crospovidone (per esempio PVP-XL).

10 Viene inoltre qui fornita una dispersione solida comprendente una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e un polimero insieme a uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili. In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una dispersione solida amorfa comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e un polimero e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceutici. In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) e un polimero, in cui la dispersione solida è essenzialmente priva di forme cristalline di un composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina e un polimero e uno o più veicolanti, eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili.

20 In alcune forme di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceutica comprendente una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95%. In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I) e un polimero, in cui la dispersione solida è essenzialmente

priva di forme cristalline di un composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, e un polimero farmaceuticamente accettabile.

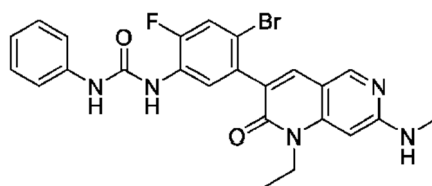
5 In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprende da circa il 10% a circa il 50%, o da circa il 10% a circa il 30%, o da circa il 20% a circa il 30% in peso del composto rappresentato dalla formula (I) sulla base del peso totale della dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche possono comprendere circa il 25% in peso del composto rappresentato dalla formula (I) sulla base del peso totale della dispersione solida.

10 La dispersione solida fornita qui comprende un polimero farmaceuticamente accettabile scelto tra polivinilpirrolidone, polietilenoossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilenealchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, o loro miscele. Per esempio, il polimero farmaceuticamente accettabile nella formulazione fornita qui è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

15

20

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale, la composizione comprendendo: (i) una dispersione solida, in cui la dispersione solida comprende: la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

5

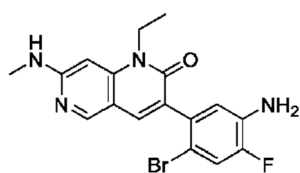
e

un polimero farmaceuticamente accettabile; e (ii) uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida non ha più di circa il 5% p/p di qualsiasi forma cristallina del composto. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida non ha sostanzialmente nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa ha un profilo di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come mostrato nella figura 1. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto nell'aggregato quando esposta a un'umidità relativa del 60% a 25°C per 1 mese, 3 mesi o 6 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione comprende non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto nell'aggregato quando esposta a un'umidità relativa del 75% a 40°C per 1 mese, 3 mesi o 6 mesi. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa il 10% a circa il 30% in peso del composto sulla base del peso totale della dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa il 20% a circa il 30% in peso del composto sulla base del peso totale della dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende circa il 25% in peso del composto sulla base del peso totale della dispersione solida. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di: polivinilpirrolidone, polietilenossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole,

polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, poliossietilenealchileteri, poliossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, o loro miscele. In alcune forme di realizzazione, il polimero farmaceuticamente accettabile è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato. In alcune forme di realizzazione, il composto e il polimero farmaceuticamente accettabile sono presenti in un rapporto di composto:polimero da circa 40:60 a circa 10:90. In alcune forme di realizzazione, il composto e il polimero farmaceuticamente accettabile sono presenti in un rapporto di composto:polimero da circa 30:70 a circa 20:80. In alcune forme di realizzazione, il composto e il polimero farmaceuticamente accettabile sono presenti in un rapporto di composto:polimero di circa 25:75. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida è una dispersione solida essiccata per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida ha una solubilità in acqua a pH 6,5 da circa 100 µg/ml a 25°C a circa 200 µg/ml a 25°C. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida ha una solubilità in acqua a pH 6,5 di circa 120 µg/ml a 25°C. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida ha una solubilità in acqua a pH 2 da circa 150 µg/ml a 25°C a circa 300 µg/ml a 25°C. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida ha una solubilità in acqua a pH 2 di circa 178 µg/ml a 25°C.

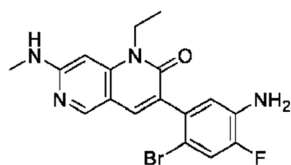
In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa il 10% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):



Formula (II)

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa il 3% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):

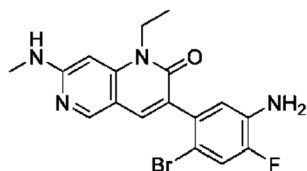


Formula (II)

5

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa l'1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):

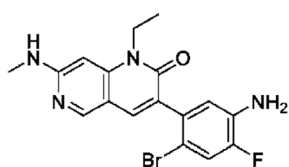


Formula (II)

10

sulla base del peso del composto di formula (I).

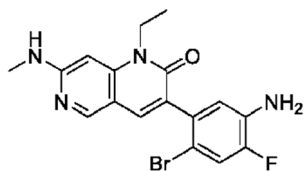
In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa lo 0,1% in peso a circa lo 0,5% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):



Formula (II)

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa lo 0,01% in peso a circa lo 0,1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):

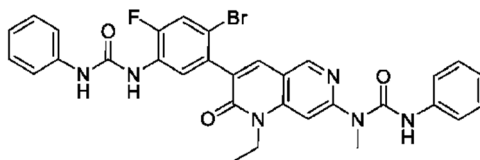


Formula (II)

5

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa il 10% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):

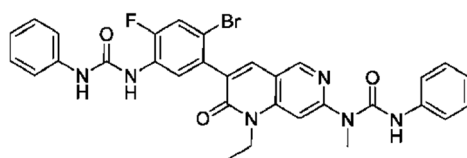


Formula (III)

10

sulla base del peso del composto di formula (I).

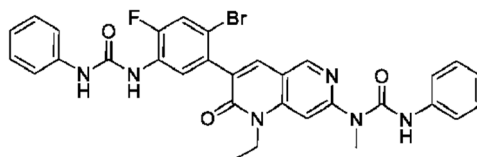
In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa il 3% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):



Formula (III)

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa il 3% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):

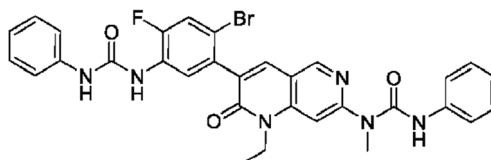


Formula (III)

5

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende meno di circa l'1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):

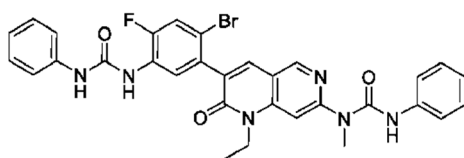


Formula (III)

10

sulla base del peso del composto di formula (I).

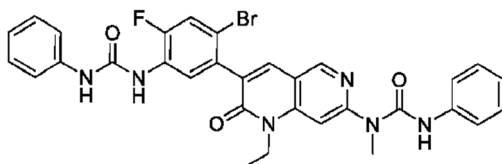
In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa lo 0,1% in peso a circa lo 0,5% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):



Formula (III)

sulla base del peso del composto di formula (I).

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile comprende da circa lo 0,01% in peso a circa lo 0,1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):

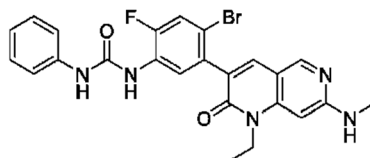


Formula (III)

5

sulla base del peso del composto di formula (I).

In un'altra forma di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceuticamente accettabile comprendente un composto rappresentato dalla formula (I)



Formula (I)

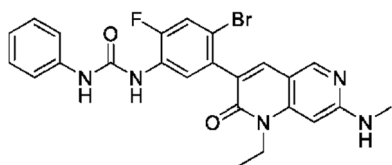
10

e un eccipiente farmaceuticamente accettabile, in cui più di circa il 96% in peso del presente composto nella composizione farmaceuticamente accettabile è in forma amorfa.

In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa ha un caratteristico profilo ad alone mediante diffrazione dei raggi X da polveri amorphe. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa ha un profilo di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come mostrato nella figura 1.

5 In alcune forme di realizzazione, il profilo di diffrazione dei raggi X da polveri viene ottenuto utilizzando la radiazione $K\alpha$ di Cu. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa del composto ha una temperatura di transizione vetrosa di circa 125°C . In alcune forme di realizzazione, la composizione non ha quantità rilevabili di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I).

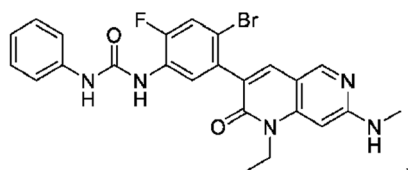
In una forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale a un paziente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



10 Formula (I)

comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; un agente di riempimento e/o un riempitivo; e un lubrificante e/o un glidante; e una miscela extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante.

15 In una forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale a un paziente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

comprendente: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; un agente di riempimento, un riempitivo, e un lubrificante e/o un glidante.

5 In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida comprende la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e il polimero farmaceuticamente accettabile in un rapporto da circa 40:60 a circa 10:90 o da circa 30:70 a circa 20:80. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e il polimero farmaceuticamente accettabile possono essere in un rapporto di circa 25:75.

10 Viene inoltre fornita qui una composizione farmaceutica comprendente: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) una dispersione solida essiccata per atomizzazione comprendente un composto rappresentato dalla formula (I) e un polimero farmaceuticamente accettabile; (ii) uno o più riempitivi; (iii) un disintegrante; (iv) un glidante; e (v) un lubrificante; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) un glidante; e (ii) un lubrificante.

In alcune forme di realizzazione, la miscela delle miscele interna ed extragranulare è in un rapporto da circa 90:10 a circa 99,5:0,5. Per esempio, la miscela delle miscele interna ed extragranulare può essere in un rapporto di circa 99:1.

15 In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida della miscela intragranulare comprende da circa il 10% a circa il 50%, o da circa il 10% a circa il 30%, o da circa il 20% a circa il 30% in peso della forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) sulla base del peso totale della dispersione solida essiccata per atomizzazione. In alcune forme di realizzazione, la dispersione solida essiccata per atomizzazione può comprendere circa il 25% in peso della forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) sulla base del peso totale della dispersione solida essiccata per atomizzazione.

20 In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende un polimero farmaceuticamente accettabile scelto tra polivinilpirrolidone, polietilenoossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di poliossietilene-polirossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, poliossietilenealchileteri, poliossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano,

25

idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, o loro miscele. Per esempio, il polimero farmaceuticamente accettabile è l'idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e il polimero farmaceuticamente accettabile in un rapporto da circa 40:60 a circa 10:90, o da circa 30:70 a circa 20:80. In alcune forme di realizzazione, la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e il polimero farmaceuticamente accettabile possono essere in un rapporto di circa 25:75.

In alcune forme di realizzazione, la miscela intragranulare della composizione farmaceutica comprende uno o più riempitivi, in cui la quantità totale dell'uno o dei più riempitivi è da circa il 40% a circa l'80% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. L'uno o i più riempitivi sono lattosio, maltodestrina, mannitolo, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, esteri del saccarosio, o loro idrati. In alcune forme di realizzazione, la miscela intragranulare comprende due riempitivi. Quando la miscela intragranulare comprende due riempitivi, ciascun riempitivo può essere presente indipendentemente in una quantità da circa il 20% a circa il 40%, per esempio di circa il 33% in peso sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, un riempitivo può essere la cellulosa microcristallina e l'altro riempitivo può essere il lattosio monoidrato.

In alcune forme di realizzazione, la miscela intragranulare della composizione farmaceutica comprende da circa l'1% a circa il 10% in peso, per esempio circa il 5%, di disintegrante sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. Il disintegrante è crospovidone, croscarmellosio sodico, amido glicolato sodico, cellulosa microcristallina

o amido pregelatinizzato. In alcune forme di realizzazione, il disintegrante nella miscela intragranulare può essere crosprovidone.

5 In alcune forme di realizzazione, il glidante della miscela intragranulare è presente in una quantità da circa lo 0,1% a circa l'1%, per esempio di circa lo 0,5%, sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. Per esempio, il glidante della miscela intragranulare può essere il diossido di silicio.

In alcune forme di realizzazione, il glidante della miscela extragranulare è presente in una quantità da circa lo 0,1% a circa l'1%, per esempio di circa lo 0,5%, sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, il glidante della miscela extragranulare può essere il diossido di silicio.

10 In alcune forme di realizzazione, il lubrificante della miscela intragranulare è presente in una quantità da circa lo 0,1% a circa l'1%, per esempio di circa lo 0,5%, sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, il lubrificante della miscela intragranulare è stearato di magnesio, stearato di calcio, monostearato di glicerile, olio di ricino idrogenato, laurilsolfato di sodio, stearilfumarato di sodio, acido stearico, stearato di zinco, talco, cellulosa microcristallina, o esteri del saccarosio. Per esempio, il lubrificante della miscela intragranulare può essere stearato di magnesio.

15 In alcune forme di realizzazione, il lubrificante della miscela extragranulare è presente in una quantità da circa lo 0,1% a circa l'1%, per esempio di circa lo 0,5%, sulla base del peso totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, il lubrificante della miscela extragranulare è stearato di magnesio, stearato di calcio, monostearato di glicerile, olio di ricino idrogenato, laurilsolfato di sodio, stearilfumarato di sodio, acido stearico, stearato di zinco, talco, cellulosa microcristallina, o esteri del saccarosio. Per esempio, il lubrificante della miscela extragranulare può essere stearato di magnesio.

20 In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) circa il 33% in peso di una dispersione solida essiccata per atomizzazione sulla base del peso totale della composizione farmaceutica, la dispersione solida essiccata per atomizzazione comprendendo una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, in cui la dispersione solida essiccata per atomizzazione comprende circa il

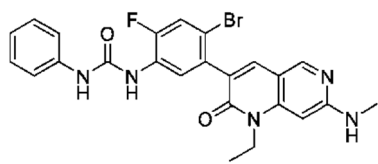
25% in peso del composto rappresentato dalla formula (I) sulla base del peso totale della dispersione solida essiccata per atomizzazione; (ii) circa il 30% in peso di cellulosa microcristallina sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; (iii) circa il 30% in peso di lattosio monoidrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; (iv) circa il 5% in peso di crospovidone sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; (v) circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (vi) circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (ii) circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica.

10 In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una composizione farmaceutica comprendente: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) circa 200 mg di una dispersione solida essiccata per atomizzazione comprendente una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I) e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, in cui la dispersione solida essiccata per atomizzazione comprende circa 50 mg del composto rappresentato dalla formula (I); (ii) circa 179 mg di cellulosa microcristallina; (iii) circa 179 mg di lattosio monoidrato; (iv) circa 30 mg di crospovidone; (v) circa 3 mg di diossido di silicio; e (vi) circa 3 mg di stearato di magnesio; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) circa 3 mg di diossido di silicio; e (ii) circa 3 mg di stearato di magnesio.

Comprese

20 Le composizioni farmaceutiche possono essere fornite anche come compresse. Le compresse possono essere non rivestite, rivestite di una pellicola zuccherina, bisecate, incise, lisce, stratificate o a rilascio prolungato. Possono essere preparate in una varietà di dimensioni, forme e colori. Le compresse possono essere ingerite, masticate o disciolte nella cavità buccale o sotto la lingua.

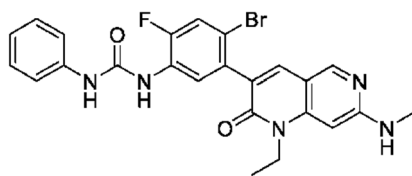
In una forma di realizzazione, viene descritta qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida
 5 avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;
 circa il 25-35% in peso di un agente di riempimento sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;
 circa il 25-35% in peso di un riempitivo sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e una miscela
 extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante. In alcune forme di realizzazione, l'agente di riempimento è
 cellulosa microcristallina. In alcune forme di realizzazione, il riempitivo è lattosio o un suo idrato.

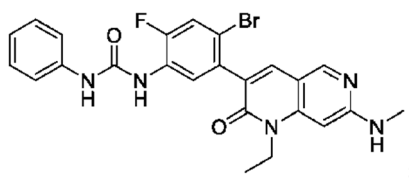
In una forma di realizzazione, viene descritta qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 10 mg di
 un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

10 comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida
 avente 10 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;
 circa il 25-35% in peso di un agente di riempimento sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;
 circa il 25-35% in peso di un riempitivo sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e una miscela
 15 extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante. In alcune forme di realizzazione, l'agente di riempimento è
 la cellulosa microcristallina. In alcune forme di realizzazione, il riempitivo è il lattosio o un suo idrato.

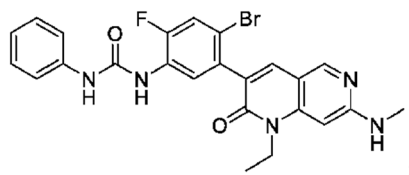
In un'altra forma di realizzazione, viene fornita qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

5 in cui la compressa comprende: una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base del peso totale della compressa; e circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, la compressa farmaceuticamente accettabile comprende inoltre almeno uno tra: stearato di magnesio, crospovidone e diossido di silicio. In alcune forme di
10 realizzazione, la compressa si disintegra in meno di 1 minuto come testato utilizzando USP <701> per compresse non rivestite.

In un'altra forma di realizzazione, viene fornita qui una compressa farmaceuticamente accettabile avente 10 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):

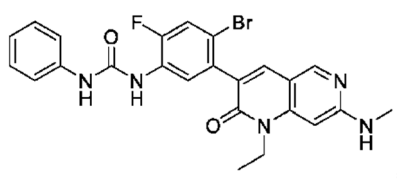


Formula (I)

15 in cui la compressa comprende: una dispersione solida avente 10 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base del peso totale della compressa; e circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di realizzazione, la compressa farmaceuticamente accettabile

comprende inoltre almeno uno tra: stearato di magnesio, crospovidone e diossido di silicio. In alcune forme di realizzazione, la compressa si disintegra in meno di 1 minuto come testato utilizzando USP <701> per compresse non rivestite.

5 In un'altra forma di realizzazione, viene descritta qui una composizione farmaceuticamente accettabile per rilasciare per via orale 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

comprendente: una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende: una dispersione solida
avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;
circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa
10 il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa il
5% in peso di crospovidone sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; circa lo 0,5% in peso di
diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e circa lo 0,5% in peso di stearato di
magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e una miscela extragranulare comprendente
circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (ii) circa lo
15 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica. In alcune forme di
realizzazione, la composizione o la compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo da 10 minuti a 40 minuti
quando la composizione viene testata in 900 ml di tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II
(metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di 75 giri/min. In alcune forme di realizzazione, la composizione o la
compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo 10 minuti quando la composizione viene testata in 900 ml di
20 tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II (metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di
75 giri/min. In alcune forme di realizzazione, la composizione o la compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo

20 minuti quando la composizione viene testata in 900 ml di tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II (metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di 75 giri/min. In alcune forme di realizzazione, la composizione o la compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo 30 minuti quando la composizione viene testata in 900 ml di tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II (metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di 75 giri/min. In alcune forme di realizzazione, la composizione o la compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo 40 minuti quando la composizione viene testata in 900 ml di tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II (metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di 75 giri/min.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una compressa che fornisce circa 50 mg di una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I), in cui la compressa comprende: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) da circa 195 mg a circa 205 mg di una dispersione solida essiccata per atomizzazione che comprende circa 50 mg del composto e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; (ii) da circa 177 mg a circa 181 mg di cellulosa microcristallina; (iii) da circa 177 mg a circa 181 mg di lattosio monoidrato; e (iv) da circa 28 mg a circa 32 mg di crospovidone; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) da circa 2 mg a circa 4 mg di diossido di silicio; e (ii) da circa 2 mg a circa 4 mg di stearato di magnesio. In alcune forme di realizzazione, la cellulosa microcristallina può essere sostituita con lattosio. In alcune forme di realizzazione, la cellulosa microcristallina può essere sostituita con mannitolo. In alcune forme di realizzazione, la cellulosa microcristallina può essere sostituita con amido modificato.

In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una compressa, con un peso di circa 600 mg, che fornisce circa 25 mg di una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I), in cui la compressa comprende: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) circa il 16,7% del peso totale della compressa come dispersione solida essiccata per atomizzazione che comprende circa 25 mg del composto e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; (ii) circa il 37,7% del peso totale della compressa come cellulosa microcristallina; (iii) circa il 37,6% del peso totale della compressa come lattosio monoidrato; (iv) circa il 6,0% del peso totale della compressa come croscarmellosio sodico; (v) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (vi) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (ii) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio.

5 In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una compressa, con un peso di circa 600 mg, che fornisce circa 25 mg di una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I), in cui la compressa comprende: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) circa il 16,7% del peso totale della compressa come dispersione solida essiccata per atomizzazione che comprende circa 25 mg del composto e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; (ii) circa il 38,2% del peso totale della compressa come cellulosa microcristallina; (iii) circa il 38,1% del peso totale della compressa come lattosio monoidrato; (iv) circa il 5,0% del peso totale della compressa come crospovidone; (v) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (vi) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (ii) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio.

10 In alcune forme di realizzazione, viene fornita qui una compressa, con un peso di circa 600 mg, che fornisce circa 25 mg di una forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I), in cui la compressa comprende: (a) una miscela intragranulare comprendente: (i) circa il 16,7% del peso totale della compressa come dispersione solida essiccata per atomizzazione che comprende circa 25 mg del composto e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; (ii) circa il 32,7% del peso totale della compressa come cellulosa microcristallina; (iii) circa il 32,6% del peso totale della compressa come lattosio monoidrato; (iv) circa il 6,0% del peso totale della compressa come croscarmellosio sodico; (v) circa il 10,0% del peso totale della compressa come TPGS/Cabosil 70/30; (vi) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (vii) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio; e (b) una miscela extragranulare comprendente: (i) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come diossido di silicio; e (ii) circa lo 0,5% del peso totale della compressa come stearato di magnesio.

20 Metodi di trattamento

Qualsiasi metodo di trattamento si riferisce alla composizione o alla formulazione per l'uso in un tale trattamento.

Un composto di formula (I) è un inibitore di c-KIT ad ampio spettro. I disturbi che possono essere trattati con il composto di formula (I) includono, ma senza limitazione:

25 tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali con deficienza di NF-1, tumori stromali gastrointestinali con deficienza di succinato deidrogenasi (SDH), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT,

tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T, cancro del polmone non a piccole cellule, cancro del polmone, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sindrome ipereosinofila, tumore delle cellule germinali indotto da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT, carcinoma a cellule renali indotto da KIT, cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da PDGFRA, cancro del pancreas indotto da PDGFRA, o una malattia cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma, o sarcoma della mammella (per esempio un cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma o sarcoma della mammella comprendenti una mutazione di PDGFRB).

Conseguentemente, in un'altra forma di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

In un'altra forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, cancro del polmone, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno della

guaina dei nervi periferici e sindrome ipereosinofila in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST).

5 In un'altra forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumore delle cellule germinali indotto da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT o carcinoma a cellule renali indotto da KIT in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

10 In un'altra forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da PDGFRA, o cancro del pancreas indotto da PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

15 In un'altra forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un metodo di trattamento di una malattia comprendente una mutazione di PDGFRB scelta nel gruppo consistente di cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma o sarcoma della mammella in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

20 In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per trattare malattie indotte da mutazioni di KIT o da mutazioni di PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per trattare malattie indotte da mutazioni di KIT e da mutazioni di PDGFRA in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o
25 una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per trattare malattie

indotte da mutazioni di KIT o da mutazioni di PDGFRA, comprese mutazioni passeggero di PDGFRB, in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui.

5 In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per trattare una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi
10 intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule in un paziente che lo richieda, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o una o più compresse descritte qui. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è melanoma cutaneo o melanoma non cutaneo. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è un melanoma cutaneo. In alcune forme di realizzazione, il
15 melanoma cutaneo è melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, melanoma acrale lentiginoso o melanoma amelanotico e desmoplastico. In alcune forme di realizzazione, il melanoma è un melanoma non cutaneo (non della pelle). In alcune forme di realizzazione, il melanoma non cutaneo è un melanoma oculare o un melanoma mucoso. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia viene scelta nel gruppo consistente di tumore delle cellule germinali indotto
20 da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT (per esempio carcinoma a cellule squamose della pelle indotto da KIT, carcinoma a cellule di Merkel indotto da KIT, melanoma uveale, cancro cutaneo non melanoma) o carcinoma a cellule renali indotto da KIT (per esempio carcinoma a cellule renali, carcinoma cromofobo a cellule renali). In alcune forme di realizzazione, la malattia viene scelta nel gruppo consistente di cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo
25 non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da

PDGFRA o cancro del pancreas indotto da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia comprendente una mutazione di PDGFRB viene scelta nel gruppo consistente di cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma o sarcoma della mammella.

5 In un'altra forma di realizzazione, viene inoltre fornito qui un uso di una composizione o delle compresse descritte qui per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule. In alcune forme di realizzazione, la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, cancro del polmone, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici e sindrome ipereosinofila.

15 Una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% come descritto qui è un inibitore di c-KIT ad ampio spettro. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PGDFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule, comprendente la

somministrazione a un paziente che lo richieda di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95%. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento o di prevenzione di una crescita tumorale o di una progressione tumorale mediate dalla chinasi PDGFR comprendente somministrare a un paziente che lo richieda una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95%.

In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% viene somministrato a un paziente con il cancro, in cui il cancro consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune

forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I), in cui il composto di formula (I) ha una purezza mediante HPLC superiore al 95%, viene somministrato come agente singolo o in combinazione con altri agenti terapeutici che hanno come bersaglio un cancro, composti biologici che hanno come bersaglio un cancro, inibitori dei punti di controllo immunitari, o agenti chemioterapici.

5 In alcune forme di realizzazione, i metodi di trattamento descritti qui comprendono somministrare una forma amorfa del composto di formula (I), o una sua composizione farmaceutica, a un soggetto che lo richieda prima dell'intervento chirurgico (come terapia neoadiuvante). In alcune forme di realizzazione, i metodi di trattamento descritti qui comprendono somministrare una composizione del composto di formula (I) descritto qui a un soggetto che lo richieda dopo un intervento chirurgico (come terapia adiuvante).

10 Una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina come descritto qui è un inibitore di c-KIT ad ampio spettro. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma
15 indotto da PGDFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule, comprendente la
20 somministrazione a un paziente che lo richieda di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di c-KIT e/o PDGFRA, e/o di loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali
25 gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune

forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento o di prevenzione di una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR di progressione tumorale comprendente somministrare a un paziente che lo richieda una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina viene somministrato a un paziente con il cancro, in cui il cancro consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I), in cui il composto di formula (I) non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, viene somministrato come agente singolo o in combinazione con altri agenti terapeutici che hanno come bersaglio un cancro, composti biologici che hanno come bersaglio un cancro, inibitori dei punti di controllo immunitari, o agenti chemioterapici.

Una forma amorfa di un composto di formula (I) che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I) come descritto qui è un inibitore di

c-KIT ad ampio spettro. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T o cancro del polmone non a piccole cellule, comprendente la somministrazione a un paziente che lo richieda di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento o di prevenzione di una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR di progressione tumorale comprendente la somministrazione a un paziente che lo richieda di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di

PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I) che non ha nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina viene somministrato a un paziente con il cancro in cui il cancro consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I), in cui il composto di formula (I) non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina, o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), viene somministrato come agente singolo o in combinazione con altri agenti terapeutici che hanno come bersaglio un cancro, composti biologici che hanno come bersaglio un cancro, inibitori dei punti di controllo immunitari, o agenti chemioterapici.

Una forma amorfa di un composto di formula (I) che ha non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I) come descritto qui è un inibitore di c-KIT ad ampio spettro. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T o cancro del polmone non a piccole cellule, comprendente somministrare a un paziente che lo richieda una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che ha

non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune
5 forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento o di prevenzione di una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR di progressione tumorale comprendente somministrare a un paziente che lo richieda una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) che ha
10 non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I). In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I) che non ha
15 nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina viene somministrato a un paziente con il cancro in cui il cancro consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia o linfoma linfoblastico a cellule
20 T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula (I), in cui il composto di formula (I) ha non più
25 di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), viene somministrato come agente singolo o

in combinazione con altri agenti terapeutici che hanno come bersaglio un cancro, composti biologici che hanno come bersaglio un cancro, inibitori dei punti di controllo immunitari, o agenti chemioterapici.

5 In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasica di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I) avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per trattare o per prevenire una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR del tumore. In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I)

10
15
20
25

avente una purezza mediante HPLC superiore al 95% viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia in cui la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila.

In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha quantità rilevabili di qualsiasi forma cristallina, viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune

forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha quantità rilevabili di qualsiasi forma cristallina, viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per trattare o per prevenire una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR del tumore. In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), non avente quantità rilevabili di qualsiasi forma cristallina, viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia in cui la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila.

In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma

pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per trattare o per prevenire una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR di tumore. In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia in cui la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un

glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila.

5 In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, viene
utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori
stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti
da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma
indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del
10 seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a
cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi
periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica,
leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole
15 cellule. In alcune forme di realizzazione, la malattia è causata dall'attività chinasi di: c-KIT e/o PDGFRA, e/o loro
forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In
alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di
realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di
realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune
forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della
guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila. In alcune forme di
20 realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina
del composto di formula (I), o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, viene utilizzata per la preparazione
di un medicamento per trattare o per prevenire una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR del tumore. In alcune
forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi
PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti
25 oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di

lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di realizzazione, una forma amorfa di un composto di formula (I), che non ha più del 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto di formula (I), o nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina, viene utilizzata per la preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia in cui la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST) indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila.

Le composizioni farmaceutiche e le composizioni farmaceutiche comprendenti una forma amorfa di un composto di formula (I) come qui descritto possono quindi essere utili nel trattamento di alcuni disturbi in un paziente che lo richieda. In alcune forme di realizzazione, tale malattia è causata dall'attività chinasi di c-KIT o PDGFRA, e di loro forme oncogeniche. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma (per esempio melanoma cutaneo, melanoma non cutaneo, melanoma indotto da KIT o melanoma indotto da PDGFRA o melanoma indotto da PDGFR), leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T o cancro del polmone non a piccole cellule. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST). In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori

stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila.

5 In alcune forme di realizzazione, tale malattia è una crescita tumorale mediata dalla chinasi PDGFR del tumore. In alcune forme di realizzazione, la crescita tumorale o la progressione tumorale sono causate da sovraespressione della chinasi PDGFR α , mutazioni di senso oncogeniche di PDGFR α , mutazioni oncogeniche da delezione di PDGFR α , riarrangiamenti oncogenici del gene di PDGFR α che conducono a proteine di fusione con PDGFR α , delezioni intrageniche in fase di lettura di PDGFR α e/o amplificazione oncogenica del gene di PDGFR α . In alcune forme di
10 realizzazione, tale malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma pediatrico, astrocitomi, sarcomi, tumori stromali gastrointestinali, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a eosinofilia, o linfoma linfoblastico a cellule T. In alcune forme di realizzazione, la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST)
15 indotti da PDGFRA. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il cancro del polmone. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il glioblastoma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è un glioma. In alcune forme di realizzazione, la malattia è il sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici. In alcune forme di realizzazione, la malattia è una sindrome ipereosinofila

20 Le composizioni farmaceutiche descritte qui possono essere somministrate a pazienti (animali ed esseri umani) che richiedano tale trattamento in dosaggi che forniranno un'efficacia farmaceutica ottimale. Si riconoscerà che la dose richiesta per l'uso in una qualsiasi applicazione particolare varierà da paziente a paziente, non solo con il particolare composto o la particolare composizione scelti, ma anche con la via di somministrazione, la natura della condizione che viene trattata, l'età e la condizione del paziente, la somministrazione concomitante di farmaci o diete speciali che vengono poi seguite dal paziente, e altri fattori che coloro che sono esperti nell'arte riconosceranno, con il dosaggio appropriato
25 che alla fine è a discrezione del medico curante.

Il trattamento può proseguire per un periodo lungo o breve, come desiderato. Le composizioni possono essere somministrate in un regime, per esempio, da una a quattro o più volte al giorno. Un periodo di trattamento adatto può essere, per esempio, di almeno circa una settimana, almeno circa due settimane, almeno circa un mese, almeno circa sei mesi, almeno circa 1 anno, o indefinitamente. Un periodo di trattamento può terminare quando si ottiene un risultato desiderato.

Terapia di combinazione

Le terapie di combinazione non fanno parte delle rivendicazioni.

La presente descrizione descrive terapie di combinazione che implicano la somministrazione di una forma amorfa del composto di formula (I) o di una composizione comprendente una forma amorfa del composto di formula (I), e uno o più agenti terapeutici. Le terapie di combinazione descritte qui possono essere utilizzate da sole, o in un'ulteriore combinazione con uno o più ulteriori agenti terapeutici (per esempio uno o più ulteriori agenti terapeutici descritti qui sotto). Per esempio, il composto di formula (I) o una composizione comprendente una forma amorfa del composto di formula (I) possono essere somministrati insieme a un agente terapeutico che ha come bersaglio un cancro, un agente biologico che ha come bersaglio un cancro, un inibitore dei punti di controllo immunitari, o un agente chemioterapico. Gli agenti terapeutici possono essere somministrati insieme o consecutivamente a un altro agente terapeutico descritto qui in una terapia di combinazione.

La terapia di combinazione può essere ottenuta somministrando due o più agenti terapeutici, ciascuno dei quali è formulato e somministrato separatamente. In alternativa, la terapia di combinazione può essere ottenuta somministrando due o più agenti terapeutici in una formulazione singola.

La terapia di combinazione comprende anche altre combinazioni. Anche se i due o i più agenti nella terapia di combinazione possono essere somministrati simultaneamente, ciò non è necessario. Per esempio, la somministrazione di un primo agente (o di una combinazione di agenti) può precedere la somministrazione di un secondo agente (o di una combinazione di agenti) di minuti, ore, giorni o settimane. Così, i due o i più agenti possono essere somministrati entro alcuni minuti l'uno dall'altro o entro 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 ore l'uno dall'altro o entro 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 giorni l'uno dall'altro o entro 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o settimane l'uno dall'altro. In alcuni casi sono possibili intervalli

ancora più lunghi. Anche se in molti casi è desiderabile che i due o i più agenti utilizzati in una terapia di combinazione siano presenti nel corpo del paziente allo stesso tempo, non è necessario che lo siano.

5 La terapia di combinazione può anche comprendere due o più somministrazioni di uno o più degli agenti utilizzati nella combinazione utilizzando una differente sequenza degli agenti costituenti. Per esempio, se l'agente X e l'agente Y vengono utilizzati in una combinazione, li si potrebbe somministrare consecutivamente in qualsiasi combinazione una o più volte, per esempio nell'ordine X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, ecc.

10 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico che può essere somministrato secondo la presente descrizione include, ma senza limitazione, agenti citotossici, cisplatino, doxorubicina, etoposide, irinotecano, topotecano, paclitaxel, docetaxel, epotiloni, tamoxifene, 5-fluorouracile, metotrexato, temozolomide, ciclofosfamide, lonafarib, tipifarnib, 4-((5-((4-(3-clorofenil)-3-ossopiperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)metil)benzonnitrile cloridrato, (R)-1-((1H-imidazol-5-il)metil)-3-benzil-4-(tiofen-2-ilsolfonil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzodiazepin-7-carbonitrile, cetuximab, imatinib, interferone alfa-2b, interferone alfa-2b PEGilato, combinazioni di aromatasi, gemcitabina, mostarda di uracile, clormetina, ifosfamide, melfalan, clorambucile, pipobromano, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, streptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, leucovorina, oxaliplatino, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, deossicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasi, teniposide 17 α -etinilestradiolo, dietilstilbestrolo, testosterone, prednisone, fluossimesterone, dromostanolone propionato, testolattone, megestrolo acetato, metilprednisolone, metiltestosterone, prednisolone, triamcinolone, clortrianisene, 17 α -idrossiprogesterone, amminoglutetimmide, estramustina, medrossiprogesterone acetato, leuprolide acetato, flutamide, 20 toremifene citrato, goserelina acetato, carboplatino, idrossiurea, amsacrina, procarbazine, mitotano, mitoxantrone, levamisolo, vinorelbina, anastrozolo, letrozolo, capecitabina, raloxifene, droloxafina, esametilmelamina, bevacizumab, trastuzumab, tositumomab, bortezomib, ibritumomab tiuxetano, triossido di arsenico, porfimer sodico, cetuximab, tioTEPA, altretamina, fulvestrant, exemestano, rituximab, alemtuzumab, desametasone, bicalutamide, clorambucile e valrubicina.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico che può essere somministrato può includere, ma senza limitazione, inibitore di AKT, agente alchilante, acido tutto-trans-retinoico, antiandrogeno, azacitidina, inibitore di BCL2, inibitore di BCL-XL, inibitore di BCR-ABL, inibitore di BTK, inibitore di BTK/LCK/LYN, inibitore di CDK1/2/4/6/7/9, inibitore di CDK4/6, inibitore di CDK9, inibitore di CBP/p300, inibitore dell'EGFR, antagonista del recettore dell'endotelina, inibitore di RAF, inibitore della MEK (protein chinasi attivata da mitogeno chinasi), inibitore di ERK, inibitore della farnesiltransferasi, inibitore di FLT3, agonista del recettore dei glucocorticoidi, inibitore di HDM2, inibitore delle deacetilasi istoniche, inibitore di IKK β , farmaco immunomodulatorio (IMiD), ingenolo, inibitore di ITK, inibitore di JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, inibitore di mTOR, inibitore della PI3-chinasi, inibitore duale di PI3-chinasi/mTOR, inibitore del proteasoma, agonista della protein chinasi C, inibitore di SUV39H1, TRAIL, inibitore di VEGFR2, inibitore della trasduzione del segnale di Wnt/ β -catenina, decitabina e anticorpo monoclonale anti-CD20.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un agente immunomodulatore scelto nel gruppo consistente di inibitori di CTLA4 quali, ma senza limitazione, ipilimumab e tremelimumab; inibitori di PD1 quali, ma senza limitazione, pembrolizumab e nivolumab; inibitori di PDL1 quali, ma senza limitazione, atezolizumab (in passato MPDL3280A), durvalumab (in passato MEDI4736), avelumab, PDR001; inibitori di 4-1BB o del ligando di 4-1BB quali, ma senza limitazione, urelumab e PF-05082566; agonisti del ligando di OX40 quali, ma senza limitazione, MEDI6469; agenti contro GITR quale, ma senza limitazione, TRX518; inibitori di CD27 quale, ma senza limitazione, varlilumab; inibitori di TNFRSF25 o di TL1A; agonisti di CD40 quale, ma senza limitazione, CP-870893; inibitori di HVEM o LIGHT o LTA o BTLA o CD160; inibitori di LAG3 quale, ma senza limitazione, BMS-986016; inibitori di TIM3; inibitori di Siglec; agonisti di ICOS o del ligando di ICOS; inibitori di B7-H3 quale, ma senza limitazione, MGA271; inibitori di B7-H4; inibitori di VISTA; inibitori di HHLA2 o di TMIGD2; inibitori delle butirrofiline, compresi inibitori di BTNL2; inibitori di CD244 o di CD48; inibitori di TIGIT e dei membri della famiglia PVR; inibitori di KIR quale, ma senza limitazione, lirilumab; inibitori degli ILT e dei LIR; inibitori di NKG2D e di NKG2A quale, ma senza limitazione, IPH2201; inibitori di MICA e di MICB; inibitori di CD244; inibitori di CSF1R quali, ma senza limitazione, emactuzumab, cabiralizumab, pexidardoinib, ARRY382, BLZ945; inibitori di IDO quale, ma senza limitazione, INCB024360; talidomide, lenalidomide, inibitori del TGF β quale, ma senza limitazione, galunisertib; inibitori dell'adenosina o di CD39

o di CD73; inibitori di CXCR4 o di CXCL12 quali, ma senza limitazione, ulocuplumab e (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-ammino-5-guanidino-1-ossopentan-2-il)-26,29-bis(4-amminobutil)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-fluorobenzammido)-5-guanidinopentanammido)-5-guanidinopentanammido)-3-(naftalen-2-il)propanammido)-6-(3-guanidinopropil)-3,20-bis(4-idrossibenzil)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-nonaosso-
5 9,23-bis(3-ureidopropil)triacontaidro-1H,16H-pirrolo[2,1-
p][1,2]diti[5,8,11,14,17,20,23,26,29]nonaazacielodotriacontin-12-carbossammide BKT140; inibitori della fosfatidilserina quale, ma senza limitazione, bavituximab; inibitori di SIRPA o di CD47 quale, ma senza limitazione, CC-90002; inibitori del VEGF quale, ma senza limitazione, bevacizumab; e inibitori della neuropilina quale, ma senza limitazione, MNRP1685A.

10 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un agente chemioterapico scelto nel gruppo consistente di agenti chemioterapici compresi, ma senza limitazione, agenti antitubulina (paclitaxel, particelle di paclitaxel legate a proteine per sospensione iniettabile quali nab-paclitaxel, eribulina, docetaxel, ixabepilone, vincristina), vinorelbina, agenti alchilanti il DNA (compresi cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamide, ifosfamide, temozolomide), agenti intercalanti il DNA (compresi doxorubicina, doxorubicina liposomiale PEGilata, daunorubicina,
15 idarubicina ed epirubicina), 5-fluorouracile, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitidina, gemcitabina e metotrexato.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di paclitaxel, particelle di paclitaxel legate a proteine per sospensione iniettabile, eribulina, docetaxel, ixabepilone, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamide, ifosfamide, temozolomide, doxorubicina,
20 doxorubicina liposomiale PEGilata, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, 5-fluorouracile, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitidina, gemcitabina, metotrexato, erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelasib, quizartinib, tamoxifene, fulvestrant, anastrozolo, letrozolo, exemestano, abiraterone acetato, enzalutamide, nilutamide, bicalutamide, flutamide, ciproterone acetato, prednisone,
25 desametasone, irinotecano, camptotecina, topotecano, etoposide, etoposide fosfato, mitoxantrone, vorinostat,

romidepsina, panobinostat, acido valproico, belinostat, DZNep 5-aza-2'-deossicitidina, bortezomib, carfilzomib, talidomide, lenalidomide, pomalidomide, trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, labrolizumab, nivolumab, MPDL3280A, bevacizumab, aflibercept, brentuximab vedotin, ado-trastuzumab emtansina, radioterapia e sipuleucel-T.

5 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore delle chinasi scelto nel gruppo consistente di erlotinib, gefitinib, lapatanib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelalisib e quizartinib.

10 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un agente terapeutico anti-PD1. Esempi di agenti terapeutici anti-PD1 che possono essere somministrati in combinazione con il composto di formula (I) o con un suo sale farmaceuticamente accettabile o con una composizione comprendente il composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile descritti qui includono, ma senza limitazione, nivolumab, pidilizumab, cemiplimab, tislelizumab, AMP-224, AMP-514 e pembrolizumab.

15 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di agenti immunomodulatori compresi, ma senza limitazione, agenti terapeutici anti-PD-L1, compresi atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 e avelumab, agenti terapeutici anti-TIM3, compresi TSR-022 e MBG453, agenti terapeutici anti-LAG3, compresi relatlimab, LAG525 e TSR-033, agenti terapeutici agonisti di CD40, compresi SGN-40, CP-870,893 e RO7009789, agenti terapeutici anti-CD47, compreso Hu5F9-G4, agenti terapeutici anti-CD20, agenti terapeutici anti-CD38, e altri agenti terapeutici immunomodulatori, compresi talidomide, lenalidomide, pomalidomide, prednisone e
20 desametasone. In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è l'avelumab.

25 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un agente chemioterapico scelto nel gruppo consistente di agenti antitubulina (per esempio paclitaxel, particelle di paclitaxel legate a proteine per sospensione iniettabile, eribulina, abraxano, docetaxel, ixabepilone, taxiterem, vincristina o vinorelbina), antagonisti dell'LHRH compresi, ma senza limitazione, leuprolide, goserelina, triptorelina o istrelina, agenti antiandrogeni compresi, ma senza
limitazione, abiraterone, flutamide, bicalutamide, nilutamide, ciproterone acetato, enzalutamide e apalutamide, agenti

antiestrogeni compresi, ma senza limitazione, tamoxifene, fulvestrant, anastrozolo, letrozolo ed exemestano, agenti alchilanti il DNA (compresi cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamide, ifosfamide e temozolomide), agenti intercalanti il DNA (compresi doxorubicina, doxorubicina liposomiale PEGilata, daunorubicina, idarubicina ed epirubicina), 5-fluorouracile, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitidina, gemcitabina metotrexato, bortezomib e carfilzomib.

5 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di agenti terapeutici mirati, compresi inibitori di chinasi erlotinib, gefitinib, lapatanib, everolimus, temsirolimus, abemaciclib, LEE011, palbociclib, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, idelalisib, quizartinib, avapritinib, BLU-667, 10 BLU-263, LOXO-292, larotrectinib e quizartinib, agenti antiestrogeni compresi, ma senza limitazione, tamoxifene, fulvestrant, anastrozolo, letrozolo ed exemestano, agenti antiandrogeni compresi, ma senza limitazione, abiraterone acetato, enzalutamide, nilutamide, bicalutamide, flutamide, ciproterone acetato, agenti steroidei compresi, ma senza limitazione, prednisone e desametasone, inibitori di PARP compresi, ma senza limitazione, neraparib, olaparib e rucaparib, inibitori della topoisomerasi I compresi, ma senza limitazione, irinotecano, camptotecina e topotecano, inibitori 15 della topoisomerasi II compresi, ma senza limitazione, etoposide, etoposide fosfato e mitoxantrone, inibitori delle deacetilasi istoniche (HDAC) compresi, ma senza limitazione, vorinostat, romidepsina, panobinostat, acido valproico e belinostat, inibitori della metilazione del DNA compresi, ma senza limitazione, DZNep e 5-aza-2'-deossicitidina, inibitori del proteasoma compresi, ma senza limitazione, bortezomib e carfilzomib, talidomide, lenalidomide, pomalidomide, agenti biologici compresi, ma senza limitazione, trastuzumab, ado-trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, 20 ipilimumab, tremelimumab, vaccini compreso, ma senza limitazione, sipuleucel-T, e radioterapia.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di un inibitore dell'immunochinasi Tie2, compresi rebastinib o ARRY-614.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di un inibitore dell'immunochinasi Tie2, compresi rebastinib o ARRY-614, e un agente terapeutico anti-PD1.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di agenti antiangiogenici, compresi AMG386, bevacizumab e aflibercept, e coniugati farmaco-anticorpo (ADC), compresi brentuximab vedotin, trastuzumab emtansina, e ADC contenenti un carico utile, quali un derivato della camptotecina, un dimero pirrolobenzodiazepinico (PBD), un dimero indolinobenzodiazepinico (IGN), DM1, DM4, MMAE o MMAF.

5 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto tra un analogo dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH), compresi goserelina e leuprolide.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico viene scelto nel gruppo consistente di everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA-744, ON-0910.Na, AZD-6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD-1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, 10 MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumtunab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecano, tesmilifene, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossipolo, Bio-111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO-140, CC-8490, cilengitide, gimatecano, IL-13-PE38QQR, INO-1001, IPdR1-KRX-0402, lucantone, LY-317615, neuradiab, vitespan, Rta-744, Sdx-102, talampanel, atrasentan, Xr-311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracile, 15 vorinostat, etoposide, gemcitabina, doxorubicina, irinotecano, doxorubicina liposomiale, 5'-deossi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomide, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, acido L-glutammico, sale disodico di N-[4-[2-(2-ammino-4,7-diidro-4-osso-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoile] eptaidrato, camptotecina, irinotecano marcato con PEG, tamoxifene, toremifene citrato, anastrozolo, exemestano, letrozolo, DES(dietilstilbestrolo), estradiolo, estrogeno, estrogeno coniugato, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(metilsolfonilpiperadinmetil)-indolil]-chinolone, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, sale acetato di [D-Ser(But)6,AzGly10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ acetato [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x dove x = da 1 a 2,4], goserelina acetato, leuprolide acetato, triptorelina pamoato, medrossiprogesterone acetato, idrossiprogesterone caproato, megestrolo acetato, raloxifene, bicalutamide, flutamide, nilutamide, megestrolo acetato, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticorpo ABX-EGF, Erbitux, EKB-569, PKI- 25 166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, acido idrossammico suberoilanalide,

acido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, amminoglutetimmide, amsacrina, anagrelide, L-asparaginasi, vaccino bacillo di Calmette-Guerin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucile, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterone, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilstilbestrolo, epirubicina, fludarabina, fludrocortisone, fluossimesterone, flutamide, gemcitabina, Gleevec, idrossiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolide, levamisolo, lomustina, mecloretamina, melfalan, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrone, nilutamida, octreotide, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfimer, procarbazine, raltitrexed, rituximab, streptozocina, teniposide, testosterone, talidomide, tioguanina, tiotepa, tretinoina, vindesina, acido 13-cis-retinoico, mostarda di fenilalanina, mostarda di uracile, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-deossiuridina, citosina arabinoside, 6-mercaptopurina, deossicoformicina, calcitriolo, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecano, Razoxin, Marimastat, COL-3, Neovostat, BMS-275291, squalamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleuchina 12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifene, idoxifene, spironolattone, finasteride, cimetidina, trastuzumab, denileuchina difitox, gefitinib, bortezomib, irinotecano, topotecano, doxorubicina, docetaxel, vinorelbina, bevacizumab (anticorpo monoclonale) ed Erbitux, paclitaxel senza Cremophor, epotilone B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifene, 4-idrossitamoxifene, pipendoxifene, ERA-923, arzoxifene, fulvestrant, acolbifene, lasofoxifene, idoxifene, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK-222584, VX-745, PD-184352, rapamicina, 40-O-(2-idrossietil)rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoietina, fattore stimolante le colonie di granulociti, zolendronato, prednisone, cetuximab, fattore stimolante le colonie dei granulociti e dei macrofagi, istrelina, interferone alfa-2a PEGilato, interferone alfa-2a, interferone alfa-2b PEGilato, interferone alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasi, lenalidomide, gemtuzumab, idrocortisone, interleuchina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, acido tutto-trans-retinoico, ketoconazolo, interleuchina 2, megestrolo, immunoglobulina, mostarda azotata, metilprednisolone, ibritumomab tiuxetano, androgeni, decitabina, esametilmelamina, bexarotene, tositumomab, triossido di arsenico, cortisone, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposomiale, asparaginasi da Erwinia, stronzio 89, casopitant, netupitant, antagonisti del recettore NK-1, palonosetron, aprepitant, difenidramina, idrossizina, metoclopramide,

lorazepam, alprazolam, aloperidolo, droperidolo, dronabinolo, desametasone, metilprednisolone, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoietina, epoetina alfa e darbepoetina alfa, ipilimumab, vemurafenib, e loro miscele.

In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di HSP90 (per esempio AT13387).

5 In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è la ciclofosfamide. In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di AKT (per esempio la perifosina). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di BCR-ABL (per esempio il nilotinib). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di mTOR (per esempio RAD001). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di FGFR (per esempio erdafitinib, KO947 o BGJ398). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un agente terapeutico anti-PDL1. In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di Bcl2 (per esempio il venetoclax). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore dell'autofagia (per esempio l'idrossiclorochina). In alcune forme di realizzazione, l'ulteriore agente terapeutico è un inibitore di MET.

ESEMPI

15 La presente descrizione non deve essere limitata per quanto riguarda l'ambito dalle forme di realizzazione specifiche descritte negli esempi, che vengono intesi come illustrazioni di alcuni aspetti della descrizione.

Negli esempi forniti qui sotto, vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni: "HPMCAS-HG" si riferisce a idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (grado di solubilità a pH elevato; granulare); "SDD" si riferisce a dispersione essiccata per atomizzazione; e "PVP-XL" si riferisce a polivinilpirrolidone reticolato. Negli esempi forniti qui sotto, "composto 1" si riferisce al composto di formula (I) come descritto qui. "Impurezza A" e "composto 2" si riferiscono ciascuno al composto di formula (II) come descritto qui. "Composto 3" si riferisce al composto di formula (III) come descritto qui.

25 Come utilizzato qui sotto nell'esempio 1, la "frazione della sospensione p/p" è la frazione di un componente, come percentuale in peso, della sospensione utilizzata per preparare la dispersione essiccata per atomizzazione sulla base della quantità del composto 1 nella sospensione.

Esempio 1. Preparazione di una dispersione essiccata per atomizzazione comprendente il composto 1 e HPMCAS-HG.

Preparazione in sospensione. HPMCAS-HG viene aggiunto a una soluzione di acqua purificata e acetone e miscelato per garantire la dissoluzione del polimero. Alla soluzione viene aggiunto il composto 1 cristallino, e la
5 sospensione viene miscelata a una temperatura di 15-25°C. La miscelazione prosegue per il resto del processo di essiccamento per atomizzazione.

Preparazione e uso dei solventi di preriscaldamento/arresto. Vengono miscelati acqua purificata e acetone. I solventi di preriscaldamento e arresto vengono spruzzati all'inizio e alla fine del ciclo di essiccamento per atomizzazione.

Essiccamento per atomizzazione. La sospensione è stata fatta passare attraverso uno scambiatore di calore in
10 linea (velocità di flusso di 38-51 kg/h) che riscalda la sospensione in un intervallo di temperatura di 112-124°C per sciogliere le particelle sospese prima dell'essiccamento per atomizzazione. La soluzione viene quindi essiccata per atomizzazione in un essiccatore per atomizzazione farmaceutico (PSD-2 o equivalente) provvisto di un ugello capillare aiutato da una pressione del gas di profilamento azoto di 65-85 psig utilizzando gas essiccante alla rinfusa a 400-500 kg/h, temperatura di uscita dalla camera pari a 50-70°C e temperatura del condensatore pari a -10°C.

Essiccamento secondario. L'intermedio essiccato per atomizzazione parzialmente umido che deriva dalla
15 preparazione descritta qui sopra viene essiccato per fornire un'SDD comprendente il composto 1 e HPMCAS-HG utilizzando un essiccatore sottovuoto sotto agitazione a un intervallo di temperatura di 40-50°C e pressione della camera di 40-50 mbar.

Esempio 2. Preparazione di una dispersione essiccata per atomizzazione comprendente il composto 1 e
20 HPMCAS-HG.

Preparazione della soluzione. Il composto 1 cristallino viene aggiunto a una soluzione di acqua purificata e THF e miscelato per garantire la dissoluzione del composto. HPMCAS-HG viene aggiunto alla soluzione e miscelato a temperatura ambiente fino a che il polimero non si scioglie.

Preparazione e uso dei solventi di preriscaldamento/arresto. Vengono miscelati acqua purificata e THF. I solventi di
25 preriscaldamento e arresto vengono spruzzati all'inizio e alla fine del ciclo di essiccamento per atomizzazione.

Essiccamento per atomizzazione. La soluzione viene quindi essiccata per atomizzazione in un essiccatore per atomizzazione farmaceutico a una velocità di atomizzazione di 175-205 g/min utilizzando una velocità di flusso del gas essiccante alla rinfusa di 1550-2150 g/min e una temperatura di uscita dalla camera 40-50°C.

5 Essiccamento secondario. L'intermedio essiccato per atomizzazione parzialmente umido che deriva dalla preparazione descritta qui sopra viene essiccato per fornire un'SDD comprendente il composto 1 e HPMCAS-HG utilizzando un essiccatore a cassette a un intervallo di temperatura di 15-45°C.

Esempio 3. Purezza mediante HPLC per dispersione solida comprendente il composto amorfo di formula (I).

10 La tabella 1 mostra le purezze misurate mediante HPLC per le dispersioni solide comprendenti ciascuna una forma amorfa del composto di formula (I). Ciascun lotto (lotto 1, lotto 2, lotto 3 e lotto 4) è stato preparato secondo il procedimento delineato nell'esempio 1.

Tabella 1. Dispersioni solide comprendenti una forma amorfa del composto di formula (I).

Numero di lotto		Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	Lotto 4
Aspetto		Polvere bianca	Polvere bianca	Polvere bianca	Polvere bianca
Identificazione (HPLC)		Ripetizione 1: 100,0%	Ripetizione 1: 100,0%	Ripetizione 1: 100,0%	Ripetizione 1: 100,0%
		Ripetizione 2: 99,9%	Ripetizione 2: 100,0%	Ripetizione 2: 100,0%	Ripetizione 2: 100,0%
Saggio (% p/p)		24,8	24,9	24,9	24,9
Forma solida	PXRD	Assenza di cristallinità non superiore al 4% (LOD = 4%)	Assenza di cristallinità non superiore al 4% (LOD = 4%)	Assenza di cristallinità non superiore al 4% (LOD = 4%)	Assenza di cristallinità non superiore al 4% (LOD = 4%)
	T _g (°C)	125	125	Non testato	125

Numero di lotto	Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	Lotto 4
Composto 2 (% p/p in relazione al peso del composto 1)	0,14	0,13	0,13	0,13
Composto 3 (% p/p in relazione al peso del composto 1)	0,3	0,2	0,2	0,2
Contenuto di acqua (% p/p)	0,26	0,52	0,59	0,40
Acetone (ppm)	1837	1642	1552	711
Granulometria (μm)	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 32	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29	D ₁₀ : 6 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 30	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29
Densità impaccata (g/ml)	0,44	0,43	0,43	0,42
Legenda: LOD: livelli di rilevamento				

Esempio 4. Studi di stabilità di forme amorfe del composto di formula (I) in dispersioni solide.

5 Vengono descritti studi di forme amorfe del composto di formula (I) in dispersioni solide. Le tabelle 2(a)-(c) descrivono questi studi per i campioni (lotto 5, lotto 6 e lotto 7) preparati secondo il processo dell'esempio 1 nei momenti indicati, comprese le condizioni (temperatura e umidità relativa) applicate, la temperatura di transizione vetrosa (T_g), la valutazione della cristallinità mediante XPRD e la determinazione della quantità dell'impurezza A nei campioni. Gli studi mostrano che, sorprendentemente, una dispersione solida comprendente un composto amorfo di formula (I) è altamente stabile, non mostrando alcuna conversione polimorfica in forme cristalline in condizioni rigorose di umidità relativa elevata e temperatura elevata.

Tabella 2 (a): studi sul lotto 5 preparato secondo il procedimento dell'esempio 1.

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXRD	T _g (°C)	Impurezza A (%)
Lotto 5 preparato secondo il processo dell'esempio 1	NA	Iniziale	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	122	0,13
	5°C	1 mese	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,15
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	123	0,17
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	123	0,34
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,37
	5°C		3 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)		125	0,21

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXR	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,64
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,76
	5°C	6 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,14
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,25
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,10
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,26
	5°C		12 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXR	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	123	0,31

Tabella 2 (b): studi sul lotto 6 preparato secondo il processo dell'esempio 1.

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXR	T _g (°C)	Impurezza A (%)
Lotto 6 preparato secondo il processo dell'esempio 1	NA	Iniziale	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,15
	5°C	1 mese	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,17
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,18
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,35
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,39

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXRD	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	5°C	3 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,16
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,22
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	126	0,65
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,76
	5°C	6 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,16
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,27
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,06

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXRD	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	40°C/umidità relativa del 75% aperto	12 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,15
	5°C		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,14
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,32

Tabella 2 (c): studi sul lotto 7 preparato secondo il processo dell'esempio 1.

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXRD	T _g (°C)	Impurezza A (%)
Lotto 7 preparato secondo i passaggi delineati nell'esempio 1	NA	Iniziale	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,14
	5°C	1 mese	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,16
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,17

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXR	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,34
	40°C/umidità relativa del 75% aperta		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,37
	5°C	3 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,15
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,20
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,63
	40°C/umidità relativa del 75% aperta		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	125	0,75
	5°C		6 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124

Lotto SDI	Condizione	Punto temporale	Forma solida mediante PXRD	T _g (°C)	Impurezza A (%)
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,25
	40°C/umidità relativa del 75% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,05
	40°C/umidità relativa del 75% aperto		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	1,24
	5°C	12 mesi	Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,13
	25°C/umidità relativa del 60% chiuso		Assenza di cristallinità (LOD = 4%)	124	0,31

5 In un aspetto, un composto amorfo di formula (I) viene caratterizzato mediante diffrazione a raggi X sostanzialmente come descritto nella figura 1. Viene qui descritto un composto amorfo di formula (I). La forma amorfa può essere caratterizzata da un profilo ad “alone” amorfo di PXRD; un profilo di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come descritto dalla figura 1 e combinazioni di questi dati. Il composto amorfo di formula (I) può essere preparato mediante il processo di sciogliere il composto di formula (I), essiccare per atomizzazione la soluzione del composto; ed essiccare il composto essiccato per atomizzazione.

Esempio 5. Studi di solubilità della dispersione solida comprendente una forma amorfa del composto di formula (I).

È stata valutata la solubilità di una dispersione solida del composto 1 amorfo (25%)/HPMCAS-HG come preparato nell'esempio 1, a valori di pH selezionati. In particolare, la tabella 3 mostra le solubilità cinetiche del composto 1 cristallino e di una dispersione solida del composto 1 amorfo (25%)/HPMCAS-HG a valori di pH selezionati. La tabella 3 dimostra una significativa solubilità aumentata della dispersione solida in confronto a una forma cristallina del composto 1.

Tabella 3. Solubilità cinetiche del composto 1 cristallino e della dispersione solida comprendente una forma amorfa a pH selezionato.

pH	Solubilità cinetica (µg/ml)	
	Composto 1 cristallino	Composto 1 amorfo al 25%/HPMCAS-HG
2	6	178
6,5	1	120
Solubilità cinetica in acqua del composto 1 a 25°C in una forma solida SDI cristallina o amorfa in funzione del pH		

10 Esempio 6. Studi farmacocinetici di una dispersione essiccata per atomizzazione del composto 1.

15 Nei ratti sono stati condotti studi che confrontano la farmacocinetica del composto 1 cristallino e della dispersione solida del composto 1 amorfo (25%) come preparato nell'esempio 1. La dose in entrambi gli studi è stata di 10 mg/kg (sulla base del composto 1). Ai ratti è stato somministrato il composto 1 cristallino come sospensione orale in un veicolo di Captisol al 20%/HPMC allo 0,4% a pH 2. Ai ratti è stato somministrato il composto 1 amorfo come sospensione orale utilizzando in un veicolo Methocel allo 0,5%. I risultati dello studio vengono mostrati nella tabella 4, che dimostra un profilo farmacocinetico inaspettatamente aumentato per la dispersione solida.

Tabella 4. Dati farmacocinetici.

Parametro (unità)	Base libera del composto 1 cristallino	Composto 1 amorfo (25% in SDD)
T _{max} (h)	1,67	4,00

Parametro (unità)	Base libera del composto 1 cristallino	Composto 1 amorfo (25% in SDD)
C_{max} (ng/ml)	20,2	437
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/ml)	111	2570
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/ml)	131	2584
$t_{1/2}$ (h)	8,76	3,43
Parametri farmacocinetici per il composto 1 dopo la somministrazione orale della base libera del composto 1 cristallino ai ratti; parametri farmacocinetici per il composto dell'ultima somministrazione orale della dispersione amorfa al 25% essiccata per atomizzazione (SDD) ai ratti.		

Esempio 7. Preparazione di compresse.

Una dispersione essiccata per atomizzazione del composto 1 e HPMCAS-HG come nell'esempio 1 viene inizialmente mescolata con tutti i componenti intragranulari, eccetto il lubrificante stearato di magnesio, in un miscelatore a diffusione adatto (miscelatore di contenitori, o equivalente). Alla premiscela iniziale vengono tolti i grumi attraverso un setaccio (quale un Comil, o equivalente) e questa viene rimescolata (miscelazione prima del lubrificante) prima dell'aggiunta di stearato di magnesio e della miscelazione (miscelazione dopo il lubrificante). La miscela finale viene pressata in compresse utilizzando un'adatta comprimitrice rotativa per compresse servoassistita. Le composizioni delle compresse esemplificative comprendenti 25 mg del composto 1 o 50 mg del composto 1 vengono fornite qui sotto rispettivamente nelle tabelle 5 e 6. Nella tabella 5, gli intermedi essiccati per atomizzazione delle compresse 1, 2 e 3 sono stati preparati ciascuno mediante il processo dell'esempio 2. Nella tabella 6, l'intermedio essiccato per atomizzazione della compressa 4 è stato preparato mediante il processo dell'esempio 2, e l'intermedio essiccato per atomizzazione della compressa 5 è stato preparato mediante il processo dell'esempio 1.

Tabella 5. Compresse esemplificative contenenti 25 mg del composto 1.

Componente	Funzione	Lotto della formulazione		
		Compresa 1	Compresa 2	Compresa 3
Eccipienti intragranulari		% nella miscela		
Composto 1 al 25%:HMPCAS-HG	Principio attivo	16,67%	16,67%	16,67%
Cellulosa microcristallina (Avicel PH101)	Agente di riempimento	37,67%	38,17%	32,67%
Lattosio monoidrato (lattosio 310)	Riempitivo	37,67%	38,17%	32,67%
Croscarmellosio sodico (Ac-Di-Sol®)	Disintegrante	6,00%	NA	6,00%
Crospovidone (PVP-XL: polivinilpirrolidone)	Disintegrante	NA	5,00%	NA
TPGS/Cabosil 70/30	Solubilizzante	NA	NA	10,00%
Diossido di silicio (CabOSil® M5P)	Glidante	0,50%	0,50%	0,50%
Stearato di magnesio	Lubrificante	0,50%	0,50%	0,50%
Eccipienti extragranulari				
Diossido di silicio (CabOSil® M5P)	Glidante	0,50%	0,50%	0,50%
Stearato di magnesio	Lubrificante	0,50%	0,50%	0,50%
Caratterizzazione della compressa				
Peso totale della compressa		600 mg	600 mg	600 mg
Frazione solida		-87,6%	-87,2%	-94,7%
Resistenza alla trazione (MPa)		1,95	2,00	1,98
Tempo di disgregazione (min: sec)		0:20	0:10	2:24

Tabella 6. Compresse esemplificative contenenti 50 mg del composto 1.

Componente	Funzione	Grado	Composizione			
			Compresa 4 % in peso	Compresa 5 % in peso	Compresa 4 (mg)	Compresa 5 (mg)
Intermedio essiccato per atomizzazione						
Composto 1	Principio attivo	Interno	8,42%	8,33%	50,0	50,0
HPMCAS-HG	Disperdente	NF	25,25%	25,0%	150,0	150,0
Eccipienti intragranulari (IG)						
Cellulosa microcristallina (Avicel PH101)	Agente di riempimento	NF	30,13	29,84%	179,0	179,0
Lattosio monoidrato (lattosio 310)	Riempitivo	NF	30,13	29,83%	179,0	179,0
Crospovidone (PVP-XL: polivinilpirrolidone)	Disintegrante	NF	5,05%	5,0%	30,0	30,0
Diossido di silicio (CabOSil® M5P)	Glidante	NF	0,5%	0,5%	3,0	N/A
Diossido di silicio (Syloid 244FP)	Glidante	NF	0,5%	0,5%	N/A	3,0
Stearato di magnesio	Lubrificante	NF	0,5%	0,5%	3,0	3,0
Eccipienti extragranulari						
CabOSil® M5P (diossido di silicio colloidale)	Glidante	NF	0%	0,5%	3,0	N/A

Componente	Funzione	Grado	Composizione			
			Compressa 4 % in peso	Compressa 5 % in peso	Compressa 4 (mg)	Compressa 5 (mg)
Diossido di silicio	Glidante	NF	0,51%	0,5%	N/A	3,0
Stearato di magnesio	Lubrificante	NF	0%	0,5%	3,0	3,0
Totale			100%	100%	600	600,0
NF = Formulario Nazionale; USP = Farmacopea statunitense; N/A = non utilizzato con la formulazione specificata.						

Esempio 8. Test di dissoluzione delle compresse

Le compresse realizzate utilizzando il processo e la formulazione descritti nell'esempio 7 sono state sottoposte al test di dissoluzione utilizzando i parametri strumentali dell'apparecchio di dissoluzione descritti nella tabella 7 e i parametri strumentali dell'HPLC per l'analisi dei campioni in dissoluzione nella tabella 8.

5

Tabella 8. Dissoluzione.

Apparecchio	Apparecchio USP 2 (a pale) con o senza apparato di campionamento automatizzato.
Recipienti	Recipiente di dissoluzione da 1 l
Velocità di agitazione delle pale	75 ± 3 giri/min
Temperatura media	37,0°C ± 0,5°C
Dimensione del campione	Una compressa per recipiente, 6 compresse in totale.
Mezzo di dissoluzione	Laurilsolfato di sodio allo 0,25% (p/v) in tampone acetato di sodio 10mM a pH 4,5.
Volume del mezzo	900 ml

Tabella 9. Analisi HPLC dei campioni in dissoluzione.

Sistema HPLC	HPLC a fase inversa adatta provvista di un rivelatore UV e un sistema di dati
Colonna	Zorbax Bonus-RP, 3,5 µm, 4,6 mm x 50 mm (Agilent), o equivalente

Temperatura della colonna	30°C
Temperatura dell'autocampionatore	Ambiente
Velocità di flusso	1,0 ml/min
Volume di iniezione	10 µl
Rivelamento	UV a 252 nm
Tempo della corsa di acquisizione	8 minuti (isocratica)
Fase mobile	Acqua:acetonitrile:acido formico 65:35:0,1 (v/v/v)
Lavaggio della colonna dopo l'analisi	Il lavaggio della colonna dopo l'analisi sarà eseguito secondo la procedura dei centri del test

Uno studio degli attributi del test di compresse con 50 mg del composto 1 esemplificative (DOE 1, DOE 2, DOE 3 e DOE 4), compresa la dissoluzione % rilasciata in funzione del tempo utilizzando il procedimento di dissoluzione descritto qui sopra. La figura 2 riassume il profilo di dissoluzione di ciascuna compressa studiata nella tabella 10.

Tabella 10. Attributi delle compresse

Attributi delle compresse					
		DOE 1	DOE 2	DOE 3	DOE 4
Peso medio della compressa (mg) (RSD%)	Inizio	601 (0,6)	601 (0,6)	607 (0,8)	602 (0,9)
	Termine	600 (0,6)	599 (0,7)	602 (0,8)	600 (0,9)
Friabilità (%)	Inizio	0,05	0,01	0,03	0,01
	Termine	0,06	0,00	0,02	0,00
Disintegrazione (min:s)	Inizio	0:16	1:34	0:16	1:23
	Intermedio	0:18	1:37	0:17	2:01
	Termine	0:16	1:36	0:17	2:02

Attributi delle compresse					
Saggio		97,3	97,6	98,8	98,4
Composto 2 (% p/p in relazione al peso del composto 1)		0,13	0,13	0,13	0,14
Uniformità di dosaggio	AV	2,9	3,6	2,8	1,9
	RSD%	0,8	0,9	0,7	0,6
Dissoluzione % rilasciata (n=12)	5 minuti	50	34	41	31
	10 minuti	70	54	62	51
	15 minuti	81	67	74	65
	20 minuti	87	75	82	73
	30 minuti	93	86	91	84
	40 minuti	96	91	94	90
	60 minuti	97	96	97	96

Inoltre, la tabella 11 mostra la dissoluzione e altri attributi di tre lotti esemplificativi di compresse con 50 mg del composto 1 realizzate con il processo descritto nell'esempio 7 (compressa 5). Gli intermedi essiccati per atomizzazione sono stati realizzati secondo la procedura nell'esempio 1. La dissoluzione % di rilascio è stata misurata utilizzando il procedimento del test di dissoluzione descritto qui sopra.

5

Tabella 11. Lotti esemplificativi.

Numero di lotto delle compresse		1	2	3
Peso della compressa (mg)	Numero di compresse	220	240	170
	Media complessiva	602	601	595
	RSD% complessiva	1,3	1,3	1,4
	Media di 10 compresse	590-612	584-614	584-610
Friabilità (%)		0,0	0,0	0,0

Numero di lotto delle compresse		1	2	3
Disintegrazione (min:s)		00:35	00:27	00:36
Saggio		100,5	99,9	98,0
	Composto 2 (% p/p)	0,2	0,2	0,2
	Composto 3 (% p/p in relazione al peso del composto 1)	0,3	0,2	0,2
	Impurezze totali (% p/p in relazione al peso del composto 1)	0,5	0,4	0,4
Contenuto di acqua %		3,5	3,4	3,4
Forma solida mediante XRPD		Assenza di cristallinità (LOD = 6%)	Assenza di cristallinità (LOD = 6%)	Assenza di cristallinità (LOD = 6%)
Dissoluzione % rilasciata (n=6)	5 minuti	46	44	40
	10 minuti	69	67	62
	15 minuti	82	79	75
	20 minuti	88	87	83
	30 minuti	95	93	91
	40 min	97	96	95
	60 minuti	98	97	97

Esempio 9. Preparazione dello standard di riferimento, composto di formula (III).

3-(5-Ammino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilammino)-1,6-naftiridin-2(1H)-one (40 g), fenilisocianato (30 g, 2,7 equivalenti), piridina (3 equivalenti) e acido metansolfonico (1 equivalente) sono stati combinati in un solvente costituito da 1-metil-2-pirrolidinone (10 vol) e tetraidrofurano (5 vol). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a

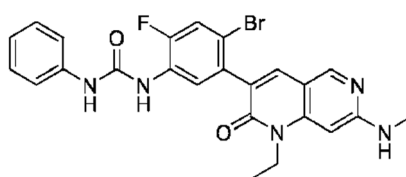
50°C per 7 giorni con aggiunta occasionale di altri 0,1-0,2 equivalenti di fenilisocianato (0,1-0,2 equivalenti) a dare il residuo solido umido di 1-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-osso-1,2-diidro-1,6-naftiridin-7-il)-1-metil-3-fenilurea grezzo. Il residuo solido umido grezzo è stato cristallizzato da 1-metil-2-pirrolidinone (4 vol) e metanolo (8 vol) a dare 57 g di 1-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-osso-1,2-diidro-1,6-naftiridin-7-il)-1-metil-3-fenilurea. MS m/z: 629 (M+1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 e 8,27 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 e 7,70 (d, 1H), 7,59 e 7,57 (d, 2H), 7,45 e 7,43 (d, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,27-1,23 (t, 3H).

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceuticamente accettabile per la somministrazione orale, la composizione comprendendo:

(i) una dispersione solida, in cui la dispersione solida comprende:

5 la forma amorfa di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

e

un polimero farmaceuticamente accettabile; e

(ii) uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

10 2. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, in cui:

(i) la dispersione solida ha non più di circa il 5% p/p di qualsiasi forma cristallina del composto; e/o

(ii) la dispersione solida non ha sostanzialmente nessuna quantità rilevabile di qualsiasi forma cristallina del composto; e/o

15 (iii) la forma amorfa ha un profilo di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come mostrato nella figura 1; e/o

(iv) la composizione contiene non più di circa il 5% (p/p) di qualsiasi forma cristallina del composto nell'aggregato quando esposta a un'umidità relativa del 60% o del 75% a 25°C per 1 mese, 3 mesi o 6 mesi; e/o

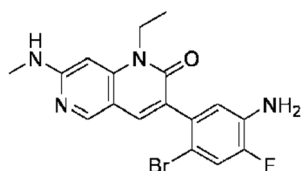
(v) la composizione comprende da circa il 10% a circa il 30%, da circa il 20% a circa il 30% o circa il 25% in peso del composto sulla base del peso totale della dispersione solida.

20 3. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di: polivinilpirrolidone, polietilenossido,

polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilenalchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, idrossietilcellulosa, metilcellulosa e idrossipropilcellulosa, poli-acido metacrilico-etilacrilato, poli-acido metacrilico-metilmetacrilato, poli-metilmetacrilato-etilacrilato, poli-cloruro di trimetilammonioetilmetacrilato-metilmetacrilato-etilacrilato e poli(butilmetacrilato-co-(2-dimetilamminoetil)metacrilato-co-metilmetacrilato) e loro miscele, per esempio in cui il polimero farmaceuticamente accettabile viene scelto nel gruppo consistente di: polivinilpirrolidone, polietilenossido, polietilenglicole, poli(vinilpirrolidone-co-vinilacetato), copolimeri a blocchi di polioossietilene-polioossipropilene, copolimeri a innesto costituiti da polietilenglicole, polivinilcaprolattame e polivinilacetato, polimetacrilati, polioossietilenalchileteri, polioossietilene-oli di ricino, policaprolattame, acido polilattico, acido poliglicolico, acido poli(lattico-glicolico), lipidi, cellulosa, pullulano, destrano, maltodestrina, acido ialuronico, acido polisialico, condroitinsolfato, eparina, fucoidano, pentosano polisolfato, spirulano, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, idrossipropilmetilcellulosa propionato succinato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato trimellitato, metilcellulosa acetato ftalato, idrossipropilcellulosa acetato ftalato, cellulosa acetato tereftalato, cellulosa acetato isoftalato, carbossimetiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato

ftalato, idrossipropilmetilcellulosa propionato ftalato, idrossipropilmetilcellulosa acetato trimellitato, idrossipropilmetilcellulosa propionato trimellitato, cellulosa acetato succinato, metilcellulosa acetato succinato, destrano, destrano acetato, destrano propionato, destrano succinato, destrano acetato propionato, destrano acetato succinato, destrano propionato succinato, destrano acetato propionato succinato, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:1, poli(acido metacrilico-co-metilmetacrilato) 1:2, poli(acido metacrilico-co-etilacrilato) 1:1, e loro miscele, quale in cui il polimero farmaceuticamente accettabile è idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

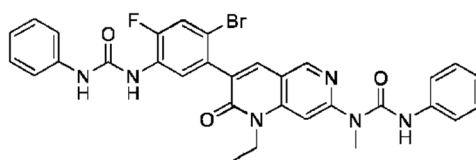
4. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui:
- (i) il composto e il polimero farmaceuticamente accettabile sono presenti in un rapporto di composto:polimero da circa 40:60 a circa 10:90, da circa 30:70 a circa 20:80, o di circa 25:75; e/o
- (ii) la dispersione solida è una dispersione solida essiccata per atomizzazione; e/o
- (iii) la dispersione solida ha una solubilità in acqua a pH 6,5 di circa 120 µg/ml a 25°C o una solubilità in acqua a pH 2 di circa 178 µg/ml a 25°C; e/o
- (iv) la composizione comprende meno di circa il 10%, meno di circa il 3% o meno di circa l'1% in peso o da circa lo 0,1% in peso a circa lo 0,5% in peso o da circa lo 0,01% in peso a circa lo 0,1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (II):



Formula (II)

sulla base del peso del composto di formula (I); e/o

- (v) la composizione comprende meno di circa il 10%, meno di circa il 3% o meno di circa l'1% in peso, o da circa lo 0,1% in peso a circa lo 0,5% in peso o da circa lo 0,01% in peso a circa lo 0,1% in peso di un composto rappresentato dalla formula (III):



Formula (III)

sulla base del peso del composto di formula (I).

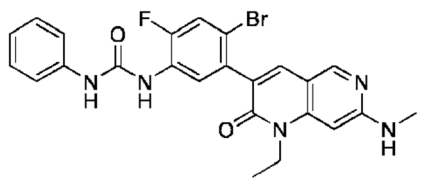
5. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, che è:
- 5 (i) per il rilascio per via orale a un paziente di 50 mg del composto rappresentato dalla formula (I), comprendente:
 una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende:
 una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; un agente di riempimento e/o un riempitivo; e un lubrificante e/o un glidante; e
 una miscela extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante; o
- 10 (ii) per il rilascio per via orale a un paziente di 50 mg del composto rappresentato dalla formula (I), comprendente:
 una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;
 un agente di riempimento,
 15 un riempitivo, e
 un lubrificante e/o un glidante; o
- (iii) una compressa avente 50 mg del composto rappresentato dalla formula (I), comprendente:
 una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende:
 una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e
 20 idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;

circa il 25-35% in peso di un agente di riempimento, per esempio cellulosa microcristallina, sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;

circa il 25-35% in peso di un riempitivo, per esempio lattosio o un suo idrato, sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e

5 una miscela extragranulare comprendente un glidante e/o un lubrificante.

6. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, che è una compressa avente 50 mg di un composto rappresentato dalla formula (I):



Formula (I)

in cui la compressa comprende:

10 una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa, e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;

circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base del peso totale della compressa; e

circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica,

15 in cui facoltativamente la compressa comprende inoltre almeno uno tra: stearato di magnesio, crospovidone e diossido di silicio; e/o la compressa si disintegra in meno di 1 minuto come testato utilizzando USP <701> per compresse non rivestite.

7. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, che è per il rilascio per via orale di 50 mg del composto rappresentato dalla formula (I), comprendente:

20 una miscela intragranulare, in cui la miscela intragranulare comprende:

una dispersione solida avente 50 mg del composto in cui il composto è presente in forma amorfa e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato;

circa il 25-35% in peso di cellulosa microcristallina sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;

5 circa il 25-35% in peso di lattosio o di un suo idrato sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;

 circa il 5% in peso di crospovidone sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica;

 circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e

 circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e

10 una miscela extragranulare comprendente circa lo 0,5% in peso di diossido di silicio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica; e (ii) circa lo 0,5% in peso di stearato di magnesio sulla base della quantità totale della composizione farmaceutica.

8. Composizione farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, in cui la composizione o la compressa rilasciano almeno l'80% del composto dopo da 10 minuti a 40 minuti, per esempio dopo 20
15 minuti, quando la composizione viene testata in 900 ml di tampone acetato di sodio a pH 4,5 utilizzando un apparato USP II (metodo a pale) a 37°C, con una velocità delle pale di 75 giri/min.

9. Una composizione come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 per l'uso in un metodo di
trattamento di una malattia scelta nel gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali
gastrointestinali con deficienza di NF-1, tumori stromali gastrointestinali con deficienza di succinato deidrogenasi (SDH),
20 tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, melanoma,
leucemia mieloide acuta, tumori delle cellule germinali del seminoma o del disgerminoma, mastocitosi, leucemia
mastocitica, adenocarcinoma polmonare, cancro del polmone a cellule squamose, glioblastoma, glioma, glioma
pediatrico, astrocitomi, sarcomi, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici, sarcomi intimali, sindrome
ipereosinofila, sindrome ipereosinofila idiopatica, leucemia eosinofila cronica, leucemia mieloide acuta associata a

eosinofilia, linfoma linfoblastico a cellule T e cancro del polmone non a piccole cellule in un paziente che lo richiede, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace della composizione.

10. Composizione come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia scelta tra:

5 (i) il gruppo consistente di tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori stromali gastrointestinali indotti da KIT, tumori stromali gastrointestinali indotti da PDGFRA, cancro del polmone, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno della guaina dei nervi periferici e sindrome ipereosinofila;

(ii) il gruppo consistente di tumore delle cellule germinali indotto da KIT (per esempio di cellule germinali testicolari), cancro cutaneo indotto da KIT e carcinoma a cellule renali indotto da KIT;

10 (iii) il gruppo consistente di cancro del pene, cancro del pene indotto da PDGFRA, cancro della prostata, cancro della prostata indotto da PDGFRA, cancro cutaneo non melanoma indotto da PDGFRA, glioma indotto da PDGFRA, sarcoma indotto da PDGFRA, glioblastoma indotto da PDGFRA e cancro del pancreas indotto da PDGFRA; o

(iv) il gruppo consistente di cancro vaginale, cancro della prostata, cancro del pene, cancro cutaneo non melanoma, melanoma e sarcoma della mammella, in cui la malattia comprende una mutazione di PDGFRAB,

15 comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace della composizione.

11. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 9, in cui la malattia consiste di tumori stromali gastrointestinali (GIST).

12. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9-11, in cui la malattia è causata dall'attività chinasi di c-KIT e/o PDGFRA, e/o di loro forme oncogeniche.

20 13. Un processo per la preparazione della dispersione solida definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, il processo comprendendo:

(a) miscelare il composto di formula (I), un solvente, il polimero e acqua per ottenere una sospensione;

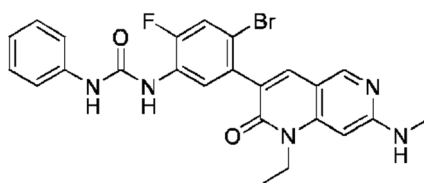
(b) agitare e/o miscelare facoltativamente la sospensione mantenendo una temperatura da circa 10 a circa 25°C;

(c) riscaldare la sospensione per sciogliere le particelle sospese prima dell'introduzione in un essiccatore per atomizzazione, in cui facoltativamente il riscaldamento comprende far passare la sospensione attraverso uno scambiatore di calore in linea; e

(d) essiccare per atomizzazione la sospensione per ottenere una dispersione essiccata per atomizzazione;

5 (e) essiccare la dispersione essiccata per atomizzazione; ottenendo quindi la dispersione solida.

14. Una dispersione solida comprendente una forma amorfa di un composto di formula (I)



Formula (I)

prodotta mediante il processo della rivendicazione 13.

10

Il sottoscritto dichiara che la presente
traduzione è conforme al testo originale.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Tiziana Santoro', is written over a light blue horizontal line.

15

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

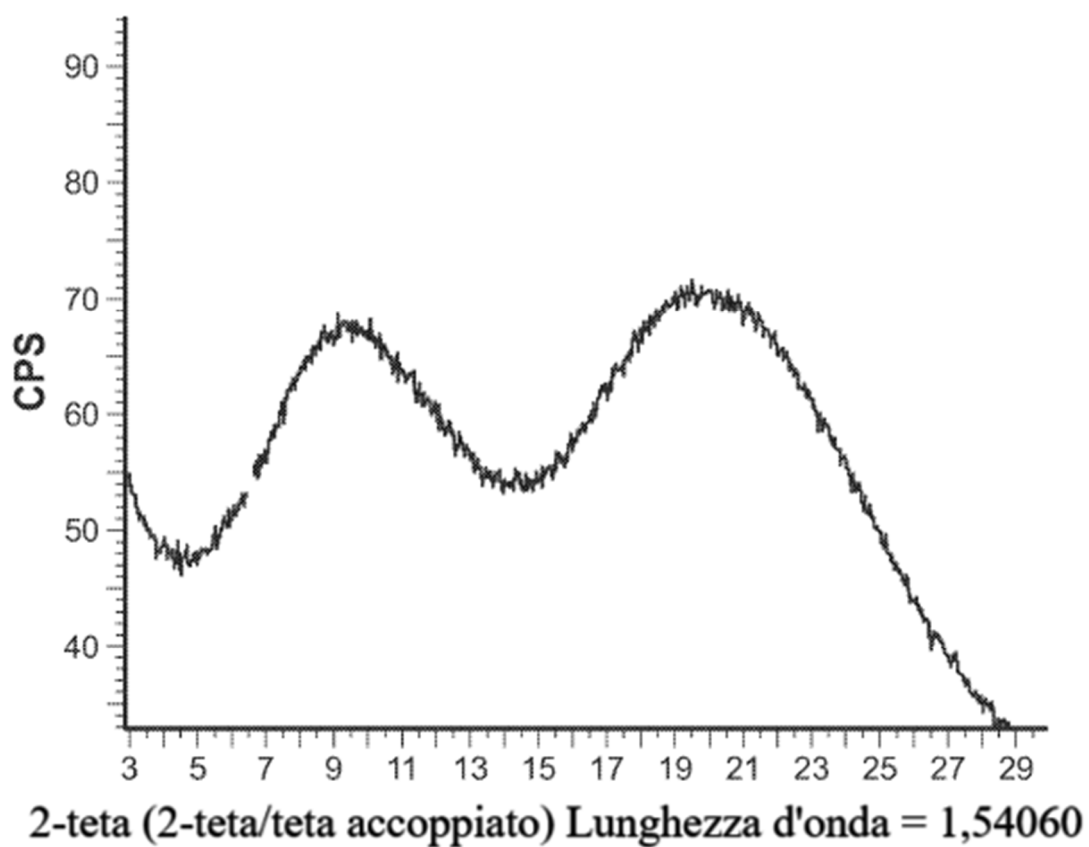


Figura 1

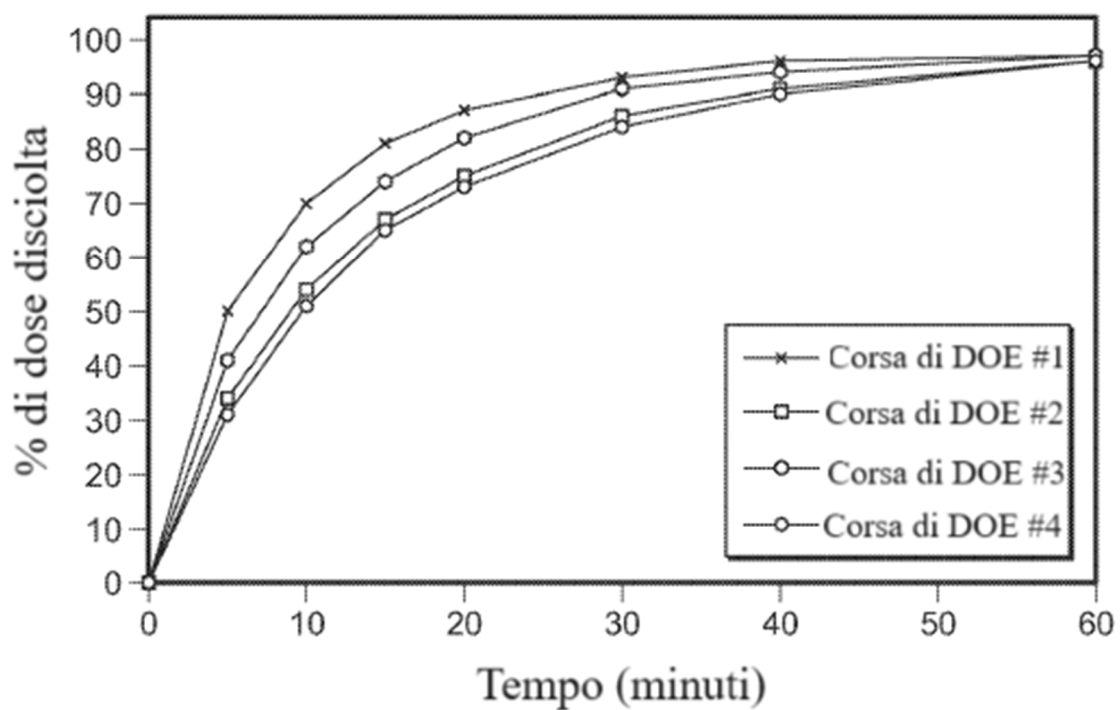


Figura 2