

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 474**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2021** **PCT/US2021/013369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2021** **WO21146378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2021** **E 21741728 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025** **EP 4090332**

54 Título: **Composiciones de pirazolopirimidinas sustituidas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

15.01.2020 US 202062961486 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2025

73 Titular/es:

KSQ THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
610 Main Street North 4th Floor
Cambridge MA 02139, US

72 Inventor/es:

LIU, HANLAN y
WENSLOW JR., ROBERT M.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 025 474 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de pirazolopirimidinas sustituidas y usos de las mismas

5 Antecedentes

Campo de la invención

10 La presente divulgación se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas. Más en particular, la presente divulgación se refiere a dispersiones sólidas amorfas biodisponibles de pirazolopirimidinas sustituidas. La presente divulgación también se refiere a procedimientos para preparar estas dispersiones sólidas amorfas, composiciones farmacéuticas que comprenden dichas dispersiones y a procedimientos de uso de las mismas.

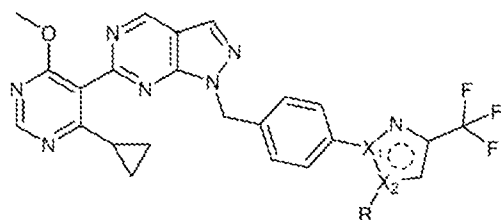
15 Antecedentes de la invención

Las pirazolopirimidinas sustituidas, tales como 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(1-isopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (II) y 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (III) son inhibidores de la proteasa de procesamiento específico de ubiquitina 1 (USP1). La sol. de patente provisional de EE. UU. n.º 62/946.263 divulga compuestos de fórmula II y fórmula III.

25 Ahora se ha determinado que estos compuestos tienen una solubilidad limitada en entornos acuosos a pH fisiológico y una biodisponibilidad inferior a la óptima. Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones biodisponibles de compuestos de pirazolopirimidinas sustituidas que presenten una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas, tengan un perfil farmacéutico deseable y sean aptas para las condiciones de fabricación.

Sumario de la divulgación

30 En consecuencia, la presente divulgación proporciona una dispersión sólida amorfa, que comprende:
un compuesto de fórmula I:



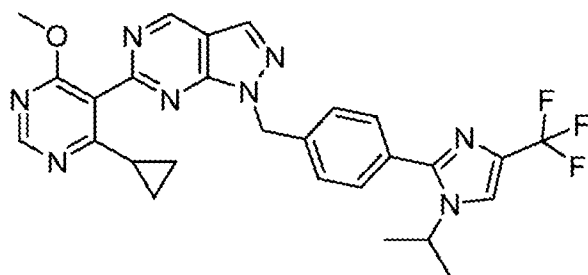
35 (I)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

40 R es alquilo C₁₋₃; y

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C; y

un polímero; en el que dicho compuesto está en una forma sólida sustancialmente amorfa y está disperso en el polímero.

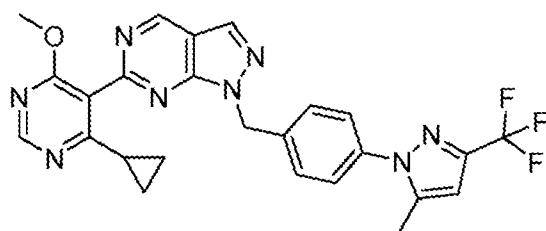
45 En un aspecto, el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(1-isopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula II:



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto, el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)encil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (III):



(III),

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de las dispersiones sólidas amorfas.

- 15 Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma farmacéutica oral que comprende las dispersiones sólidas amorfas divulgadas en el presente documento.

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento del cáncer administrando una de dichas dispersiones amorfas sólidas, composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

- 20 Los anteriores y otros objetivos, rasgos característicos y ventajas de la invención se entenderán más fácilmente tras la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención, tomada junto con los dibujos adjuntos.

25 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra una superposición de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de seis dispersiones sólidas amorfas (ASD) del compuesto de fórmula II.

- 30 Las FIGS. 2(a) muestra una imagen de PLM de la ASD del compuesto de fórmula II disperso en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 20 %; 2(b) muestra una imagen de PLM de la ASD del compuesto de fórmula II disperso en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 33 %; 2(c) muestra una imagen de PLM de la ASD del compuesto de fórmula II disperso en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 50 %; 2(d) muestra una imagen de PLM de la ASD del compuesto de fórmula II disperso en HPMCAS-HG con una carga de fármaco de un 20 %.

La FIG. 3 muestra una superposición de XRPD de la ASD de fórmula II después de 12 días en una cámara a 40 °C/75 % de HR.

- 40 La FIG. 4 muestra una superposición de XRPD de las dos ASD de fórmula II después de la suspensión en vehículo durante 24 horas.

La FIG. 5 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC) de la ASD de fórmula II con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS.

- 45 La FIG. 6 muestra un patrón de XRPD de la ASD de fórmula II con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS.

La FIG. 7 muestra una imagen de PLM de una muestra de ASD de fórmula II con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS.

5 La FIG. 8 muestra curvas de análisis termogravimétrico (TGA)/mDSC de una muestra de ASD de fórmula II con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMCAS-HG.

La FIG. 9 muestra un trazado de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) de una muestra de fórmula II con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMCAS-HG.

10 La FIG. 10 muestra la superposición de XRPD de seis ASD de fórmula III.

La FIG. 11 muestra imágenes PLM de la ASD de fórmula III.

15 Las FIGS. 11 (a) muestra una imagen de PLM de la ASD de fórmula III dispersa en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 20 %; 11(b) muestra una imagen de PLM de la ASD de fórmula III dispersa en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 33 %; 11(c) muestra una imagen de PLM de la ASD de fórmula III dispersa en Eudragit L100-55 con una carga de fármaco de un 50 %; 11(d) muestra una imagen de PLM de ASD de fórmula III dispersa en HPMCAS-HG con una carga de fármaco de un 20 %.

20 La FIG. 12 muestra la superposición de XRPD de seis ASD de fórmula III después de 12 días a 40 °C/75 % de HR.

La FIG. 13 muestra la superposición de XRPD de las ASD de fórmula III después de la suspensión en vehículo durante 24 horas.

25 La FIG. 14 muestra la mDSC de la ASD de fórmula III con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS.

30 La FIG. 15 muestra la superposición de XRPD de las ASD de fórmula III con una carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS).

La FIG. 16 muestra una imagen de PLM de la ASD de fórmula III con (carga de fármaco de un 33 % dispersa en HPMC-AS).

35 La FIG. 17 muestra curvas de TGA/mDSC de la muestra de ASD de fórmula III (a) 6021274-17 (carga de fármaco de un 33 % con HPMC-AS).

La FIG. 18 muestra el trazado de HPLC de una muestra de ASD de fórmula III (a) 6021274-17 (carga de fármaco de un 33 % con HPMC-AS).

40 La FIG. 19 muestra el patrón de XRPD de (a) el compuesto de fórmula II usado como material de partida en la preparación de la ASD y (b) el compuesto de fórmula III usado como material de partida en la preparación de nanosuspensiones.

45 La FIG. 20 muestra superposiciones de TGA y DSC para (a) el compuesto de fórmula II usado como material de partida en la preparación de la ASD y (b) el compuesto de fórmula III usado como material de partida en la preparación de nanosuspensiones.

La FIG. 21 muestra superposiciones de XRPD de nanosuspensiones para (a) la fórmula II y (b) la fórmula III.

50 La FIG. 22 (a) muestra el estudio de reconstitución de polvo liofilizado y la prueba de estabilidad para la fórmula II y (b) el polvo liofilizado después de su reconstitución en agua.

55 La FIG 23 (a) muestra el estudio de reconstitución de polvo liofilizado y la prueba de estabilidad para la fórmula III y (b) el polvo liofilizado después de su reconstitución en agua.

Descripción detallada

60 Los compuestos de pirazolopirimidina de fórmulas I, II y III son poco solubles en agua a pH fisiológicos (de pH 1,5-8,0). Los estudios de estos compuestos indican que estos compuestos son de clase II de BCS (baja solubilidad/alta permeabilidad). En consecuencia, estos compuestos tienen baja biodisponibilidad. La baja biodisponibilidad también va acompañada a menudo de niveles sanguíneos del paciente altamente variables y de dosis/efectos terapéuticos impredecibles debido a la absorción errática del fármaco por el paciente. En consecuencia, existe una necesidad de composiciones y procedimientos para incrementar la solubilidad de estos compuestos.

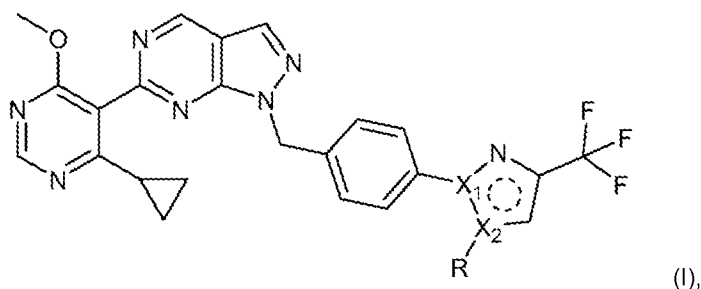
Una reducción en el tamaño de partícula mejora significativamente la tasa de disolución, lo que proporciona un mejor potencial de absorción y potencialmente da lugar a mejores tratamientos. La molienda húmeda y la nanotecnología para preparar nanosuspensiones es un enfoque que se puede aplicar para potenciar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua. Las nanosuspensiones son dispersiones coloidales submicrónicas de partículas de fármaco de tamaño nanométrico estabilizadas por tensioactivos y se han evaluado en los ejemplos 8, 9 y 10 en el presente documento. Aunque las nanosuspensiones, como se describe en el presente documento, potencian la tasa de disolución del fármaco, existen limitaciones prácticas ya que la potenciación deseada de la biodisponibilidad no siempre se puede lograr simplemente por reducción del tamaño de partícula.

En los últimos años, las dispersiones sólidas han llamado la atención en el campo de las preparaciones orales, especialmente como un mecanismo para formular compuestos poco solubles. Sin embargo, para usar esta tecnología eficazmente, es necesario identificar un vehículo apropiado que sea compatible con el fármaco. Las dispersiones sólidas preparadas a partir de diferentes procedimientos pueden diferir en propiedades, tales como porosidad, área de superficie, densidad, estabilidad, higroscopicidad, disolución y, en consecuencia, biodisponibilidad.

Las dispersiones sólidas amorfas son formulaciones de alta energía que pueden presentar dificultades adicionales puesto que son, por naturaleza, termodinámicamente inestables. En consecuencia, su desarrollo exitoso depende en gran medida de la comprensión de las interacciones específicas responsables de su estabilización (Serajuddin, A. T. M. J. Pharm. Sci. 1999, 88, 1058-1066; Janssens, S. y Van den Mooter, G. J. Pharm. Pharmacol. 2009, 61, 1571-1586).

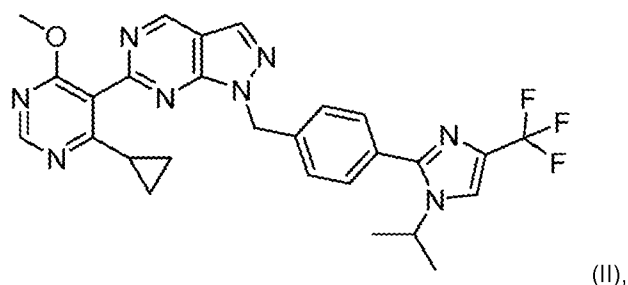
Las dispersiones sólidas amorfas descritas en el presente documento muestran una potenciación significativa en la biodisponibilidad oral y/o una mejora en la linealidad de la dosis a mayores dosis.

En un aspecto, la presente invención proporciona una dispersión sólida amorfa, que comprende un compuesto de fórmula I:



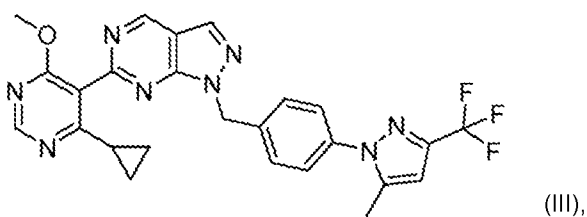
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es alquilo C₁₋₃; y X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C, en la que dicho compuesto está en una forma sustancialmente amorfa y está disperso en un polímero.

En otro aspecto, el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(1-isopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)encil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)encil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un aspecto, el material de partida de las dispersiones sólidas puede ser formas cristalinas, forma amorfa, sales o solvatos de las mismas de un compuesto de fórmula II.

En un aspecto, el material de partida de las dispersiones sólidas es una forma cristalina de un compuesto de fórmula II.

- 10 En otro aspecto, el material de partida de las dispersiones sólidas puede ser formas cristalinas, forma amorfa, sales o solvatos de las mismas de un compuesto de fórmula III.

- 15 En un aspecto, el material de partida de las dispersiones sólidas es una forma cristalina de un compuesto de fórmula III.

Se ha descubierto que el polímero usado en la dispersión amorfa desempeña un papel en la estabilización de las dispersiones sólidas amorfas. En un aspecto, los polímeros adecuados incluyen aquellos que reducen o evitan la conversión de compuestos amorfos de la presente invención a una forma cristalina.

- 20 En un aspecto, los polímeros adecuados incluyen polímeros celulósicos iónicos que incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales de sodio o calcio; carboxietilcelulosa (CEC); carboximetiletilcelulosa (CMEC); acetato ftalato de hidroxietilmetilcelulosa; acetato succinato de hidroxietilmetilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP); acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPCAS); acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP); acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS); acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT); butirato ftalato de hidroxipropilcelulosa; carboximetiletilcelulosa y su sal de sodio; acetato ftalato de celulosa (CAP); acetato ftalato de metilcelulosa; acetato trimelitato de celulosa (CAT); acetato tereftalato de celulosa; acetato isoftalato de celulosa; ftalato propionato de celulosa; propionato trimelitato de celulosa; butirato trimelitato de celulosa; y mezclas de los mismos.

- 35 En un aspecto, los polímeros adecuados incluyen polímeros celulósicos no iónicos que incluyen, sin limitación, metilcelulosa (MC); etilcelulosa (EC); hidroxietilcelulosa (HEC); hidroxipropilcelulosa (HPC); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxietilmetilcelulosa; acetato de hidroxietilcelulosa; hidroxietiletilcelulosa; y mezclas de los mismos.

- 40 En un aspecto, los polímeros adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, que están disponibles, por ejemplo, bajo los nombres comerciales EUDRAGIT® L, S, NE, RL, RS y E. Otros polímeros ejemplares incluyen polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y polimetacrilatos funcionalizados con amina; dietilaminoacetato de poli(vinil acetal); poli(alcohol vinílico) (PVA); y copolímeros de poli(alcohol vinílico)/poli(acetato de vinilo) (PVA/PVAc); y mezclas de los mismos.

- 45 En otro aspecto, los polímeros adecuados incluyen homopolímeros de N-polivinilpirrolidona (NVP), incluyendo, por ejemplo, polivinilpirrolidonas solubles en agua (PVP o povidonas), tales como KOLLIDON® 12 PF, 17 PF, 25, 30 y 90 F; copolímeros solubles en agua de PVP y acetato de vinilo (VA), tales como KOLLIDON® VA64; y polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles en agua (crospovidona), tales como KOLLIDON® CL, CL-M y SR, que están disponibles en BASF; y mezclas de los mismos.

- 50 En otro aspecto, los polímeros adecuados incluyen éteres y ésteres poliméricos de alcoholes polihídricos, homopolímeros y copolímeros de polietilenglicol (PEG) y polipropilenglicol (PPG) (PEG/PPG); copolímeros de polietileno/poli(alcohol vinílico) (PE/PVA); dextrina; pululano; goma arábica; tragacanto; alginato de sodio; alginato de propilenglicol; polvo de agar; gelatina; almidón; almidón procesado; glucomanano; quitosano; y mezclas de los mismos. Otros éteres poliméricos ejemplares incluyen óxidos de polietileno, óxidos de polipropileno y copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), tales como los disponibles de BASF bajo los nombres comerciales LUTROL® F 68, F 127 y F 127-M; y mezclas de los mismos.

En un aspecto particular, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

En un aspecto particular, el polímero es poli(ácido metacrílico)-co-metacrilato de metilo (EUDRAGIT L-100® o EUDRAGIT L100-55®)).

5 En un aspecto, la dispersión sólida amorfa comprende un compuesto de fórmula II disperso en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En un aspecto, la dispersión sólida amorfa comprende un compuesto de fórmula II disperso en poli(ácido metacrílico)-co-metacrilato de metilo.

10 En un aspecto, la dispersión sólida amorfa comprende un compuesto de fórmula III disperso en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

15 En un aspecto, la dispersión sólida amorfa comprende un compuesto de fórmula III disperso en poli(ácido metacrílico)-co-metacrilato de metilo.

En un aspecto, el polímero comprende, en general, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 95 % de la dispersión sólida resultante, a menudo de la dispersión sólida y, más típicamente, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 70 % de la dispersión sólida, en base al peso.

20 Se ha descubierto que la carga de fármaco en dispersiones amorfas sólidas es importante. Por encima de una determinada carga de fármaco, existe una alta probabilidad de recristalización de la dispersión sólida amorfa durante el tiempo de vida útil y esto disminuye el beneficio de la solubilidad y biodisponibilidad mejoradas.

25 En un aspecto, las dispersiones sólidas amorfas comprenden de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % p/p de compuesto de fórmula II.

En otros aspectos, las dispersiones sólidas amorfas comprenden aproximadamente un 20 % p/p o aproximadamente un 33 % p/p o aproximadamente un 50 % p/p de compuesto de fórmula II.

30 En un aspecto, las dispersiones sólidas amorfas comprenden aproximadamente de un 1 % a aproximadamente un 50 % p/p de compuesto de fórmula III.

35 En otros aspectos, las dispersiones sólidas amorfas comprenden aproximadamente un 20 % p/p o aproximadamente un 33 % p/p o aproximadamente un 50 % p/p de compuesto de fórmula III.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas de compuestos de fórmula II como se divulga por la presente invención comprenden menos de aproximadamente un 20 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 15 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 10 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 8 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 5 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 2 % de compuesto cristalino de fórmula II, menos de aproximadamente un 1 % de compuesto cristalino de fórmula II o menos de aproximadamente un 0,5 % de compuesto cristalino de fórmula II. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la invención están sustancialmente libres de compuesto cristalino de fórmula II como se determina por XRPD.

50 En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas de compuestos de fórmula III como se divulga por la presente invención comprenden menos de aproximadamente un 20 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 15 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 10 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 8 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 5 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 2 % de compuesto cristalino de fórmula III, menos de aproximadamente un 1 % de compuesto cristalino de fórmula III o menos de aproximadamente un 0,5 % de compuesto cristalino de fórmula III. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la invención están sustancialmente libres de compuesto cristalino de fórmula III como se determina por XRPD.

El término "dispersión sólida" quiere decir un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, en el que un componente está disperso en el otro componente.

60 El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos.

65 El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos.

El término "sustancialmente amorfo" como se usa en el presente documento pretende querer decir que más de un 50 %; o más de un 55 %; o más de un 60 %; o más de un 65 %; o más de un 70 %; o más de un 75 %; o más de un 80 %; o más de un 85 %; o más de un 90 %; o más de un 95 %, o más de un 99 % del compuesto presente en una composición está en forma amorfa.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para querer decir aproximadamente, en la región de, prácticamente o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación de un 20 %.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, cuadro clínico estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del grado de actividad de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede querer decir prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se va a prevenir la afección o trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de la sustancia farmacéutica presente en la dispersión amorfa o composición farmacéutica que se está administrando que es suficiente para prevenir la aparición o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Asimismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de dicha composición que es suficiente para prevenir la aparición de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

En un aspecto, las dispersiones sólidas de la presente invención se pueden preparar por extrusión por fusión, secado por pulverización, liofilización y evaporación de la solución.

La extrusión por fusión es el procedimiento de incluir un compuesto en un vehículo termoplástico. La mezcla se procesa a temperaturas y presiones elevadas, lo que dispersa el compuesto en la matriz a nivel molecular para formar una solución sólida. El material extrudido se puede procesar además en una variedad de formas farmacéuticas, incluyendo cápsulas, comprimidos y sistemas transmucosos.

Para las dispersiones sólidas secadas por pulverización, la dispersión sólida se puede preparar a) mezclando el compuesto y el polímero en un disolvente para proporcionar una solución de alimentación; y b) secando por pulverización la solución de alimentación para proporcionar la dispersión sólida.

Para la técnica de liofilización, el compuesto y el vehículo se pueden disolver conjuntamente en un disolvente común, congelarse y sublimarse para obtener una dispersión molecular liofilizada.

Para el procedimiento de evaporación de la solución, la dispersión sólida se puede preparar disolviendo el compuesto en un disolvente líquido adecuado y a continuación incorporando la solución directamente en la masa fundida de un polímero, que a continuación se evapora hasta que queda una película transparente, libre de disolvente; la película se seca además hasta alcanzar peso constante.

En un aspecto particular, las dispersiones sólidas de la presente invención se preparan por secado por pulverización.

Los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico con una toxicidad relativamente baja en el que el fármaco y el polímero sean mutuamente solubles.

En un aspecto, los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, cetonas, tales como acetona, metilacetona y metilisobutilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros disolventes diversos, tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, también se pueden usar mezclas de disolventes, tales como un 50 % de metanol y un 50 % de acetona, así como mezclas con agua, siempre que el polímero y el fármaco sean suficientemente solubles para que el procedimiento de secado por pulverización sea posible.

En un aspecto, las dispersiones sólidas amorfas como se divulga en el presente documento se sometieron a estudios de estabilidad acelerada exponiendo las formulaciones a condiciones extremas de 25 °C, 30 % de HR; 25 °C, 75 % de HR; 40 °C, 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la presencia de

cristalinidad, en diferentes puntos temporales (5 días y 12 días).

En un aspecto, las dispersiones sólidas del compuesto de fórmula II como se describe en el presente documento, presentan estabilidad frente a la recristalización cuando se exponen a la humedad y la temperatura a lo largo del tiempo. En otro aspecto, las dispersiones sólidas del compuesto de fórmula II dispersas en HPMC-AS presentaron una estabilidad superior cuando se expusieron a la humedad y la temperatura a lo largo del tiempo.

En otro aspecto, las dispersiones sólidas del compuesto de fórmula III como se describe en el presente documento, presentan estabilidad frente a la recristalización cuando se exponen a la humedad y la temperatura a lo largo del tiempo. En otro aspecto, las dispersiones sólidas del compuesto de fórmula III dispersas en HPMC-AS presentaron una estabilidad superior cuando se expusieron a la humedad y la temperatura a lo largo del tiempo. En un aspecto, se determinó la estabilidad física de las dispersiones usando DSC y XRPD.

La dispersión sólida amorfa de la presente invención se puede usar en una amplia variedad de formas farmacéuticas para su administración por una amplia variedad de vías, incluyendo, pero sin limitarse a, oral, nasal, rectal, vaginal, transdérmica, bucal, subcutánea, intravenosa y pulmonar.

En determinados aspectos, la dispersión sólida amorfa como se divulga en el presente documento se formula como una forma farmacéutica oral. Las formas farmacéuticas orales ejemplares incluyen polvos o gránulos que se pueden tomar por vía oral secos o bien reconstituidos por la adición de agua para formar una pasta, suspensión o solución; comprimidos, cápsulas o pastillas. Se pueden mezclar, moler o granular diversos aditivos con la dispersión sólida como se describe en el presente documento para formar un material adecuado para las formas farmacéuticas anteriores. Los aditivos potencialmente beneficiosos se pueden encontrar, en general, en las siguientes clases: otros materiales de matriz o diluyentes, agentes tensioactivos, rellenos, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y modificadores de pH (por ejemplo, ácidos, bases o tampones). Los ejemplos de otros materiales de matriz, rellenos o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato de calcio y almidón. Los ejemplos de agentes tensioactivos incluyen laurilsulfato de sodio y polisorbato 80.

En un aspecto, la forma farmacéutica oral de la presente invención es una suspensión.

En un aspecto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se pueden usar para inhibir la actividad de una proteína USP1. Por ejemplo, en algunos aspectos, un procedimiento de inhibición de una proteína USP1 comprende poner en contacto la proteína USP1 con una formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento. El contacto se puede producir *in vitro* o *in vivo*.

En un aspecto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se pueden usar para tratar un "trastorno mediado por la proteína USP1". Un trastorno mediado por la proteína USP1 es cualquier proceso patológico en el que es conocido que una proteína USP1 desempeña un papel. En algunos aspectos, un trastorno mediado por la proteína USP1 es una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

En el presente documento se proporcionan diversos procedimientos de tratamiento de enfermedades y trastornos con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas. Las enfermedades y trastornos ejemplares que se pueden tratar con las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas incluyen, pero no se limitan a, el cáncer.

En algunos aspectos, se proporcionan procedimientos de tratamiento del cáncer con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas. Dichos procedimientos comprenden administrar a un sujeto con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento.

En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se selecciona de un cáncer hemático, un cáncer linfático y un cáncer con deficiencia en la vía reparadora de daños del ADN. En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con una formulación farmacéutica que comprende pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento es un cáncer que comprende células cancerosas con una mutación en un gen que codifica p53. En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento es un cáncer que comprende células cancerosas con una mutación de pérdida de función en un gen que codifica p53. En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento es un cáncer que comprende células cancerosas con una mutación en un gen que codifica BRCA1. En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento es un cáncer que comprende células cancerosas con una mutación en un gen que codifica BRCA2. En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas

sustituídas como se divulga en el presente documento es un cáncer que comprende células cancerosas con una mutación de pérdida de función en un gen que codifica ATM.

En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se selecciona de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), osteosarcoma, cáncer de ovario y cáncer de mama. En algunos aspectos, el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunos aspectos, el cáncer es cáncer de ovario. En algunos aspectos, el cáncer es cáncer de mama. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer de mama triple negativo.

En algunos aspectos, el cáncer que se va a tratar con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se selecciona del grupo que consiste en cáncer óseo, incluyendo osteosarcoma y condrosarcoma; cáncer de cerebro, incluyendo glioma, glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma y meningioma; cáncer de partes blandas, incluyendo cáncer rabdoide y sarcoma; cáncer de riñón; cáncer de vejiga; cáncer de piel, incluyendo melanoma; y cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico; cáncer de colon, cáncer de útero; cáncer del sistema nervioso; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de páncreas; y cáncer de cuello uterino.

En el presente documento se proporcionan diversos procedimientos de tratamiento de cáncer con formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas. En algunos aspectos, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento a un sujeto con cáncer, en el que el cáncer comprende células cancerosas con niveles elevados de RAD18. En algunos aspectos, los niveles elevados de RAD18 son niveles de proteína RAD18 elevados. En algunos aspectos, los niveles elevados de RAD18 son niveles de ARNm de RAD18 elevados. En algunos aspectos, se han detectado niveles elevados de RAD18 (por ejemplo, proteína RAD18 y/o ARNm de RAD18) (por ejemplo, en una muestra de cáncer obtenida del sujeto) antes de la administración. Es decir, en algunos aspectos, se ha sometido a prueba el cáncer de un sujeto para detectar el ARNm o la proteína RAD 18 antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de USP1.

En algunos aspectos, dichos procedimientos comprenden (a) identificar un cáncer en un sujeto como un cáncer sensible al inhibidor de USP1 y a continuación (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento al sujeto.

En algunos aspectos, dichos procedimientos comprenden (a) detectar niveles de RAD18 (por ejemplo, proteína RAD18 y/o ARNm de RAD18) en células cancerosas (por ejemplo, en una muestra de cáncer obtenida del sujeto) y a continuación (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento a un sujeto que tiene un cáncer que comprende células con niveles elevados de RAD18.

En algunos aspectos, dichos procedimientos comprenden administrar a un sujeto con cáncer de mama triple negativo una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica como se divulga en el presente documento.

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con deficiencia de recombinación homóloga. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer comprende células cancerosas con una mutación en un gen que codifica p53. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer comprende células cancerosas con una mutación de pérdida de función en un gen que codifica p53. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer que no tiene un defecto en la vía de recombinación homóloga.

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con mutación en BRCA1. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con mutación en BRCA2. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con mutación en BRCA1 y un cáncer con mutación en BRCA2. En algunos aspectos, el cáncer no es un cáncer con mutación en BRCA1 o un cáncer con mutación en BRCA2. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer con deficiencia en BRCA1. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer con deficiencia en BRCA2. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer con deficiencia en BRCA1 y un cáncer con mutación en BRCA2.

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituídas como se

divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con mutación en ATM. En algunos aspectos, el cáncer no es un cáncer con mutación en ATM. En algunos aspectos, el cáncer es un cáncer con deficiencia en ATM.

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer resistente o insensible al inhibidor de PARP. En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se usan para tratar un cáncer, en el que el cáncer es un cáncer con deficiencia en BRCA1 resistente o insensible al inhibidor de PARP.

En un aspecto, el cáncer es un cáncer con mutación en BRCA1 y/o BRCA2, en el que el cáncer comprende células con niveles elevados de RAD18, por ejemplo, en el que los niveles elevados de RAD 18 son al menos tan altos como los niveles de ARNm y/o proteína RAD 18 en células ES2 o en el que los niveles elevados de RAD 18 son mayores que los niveles de ARNm y/o proteína RAD 18 en células HEP3B217. En algunos aspectos, un cáncer de mama triple negativo es un cáncer con mutación en BRCA1 y/o BRCA2.

En algunos casos, el cáncer es un cáncer sólido. En algunos casos, el cáncer es un cáncer hemático/linfático. En algunos casos, el cáncer es un cáncer con deficiencia en la vía reparadora de daños del ADN. En algunos casos, el cáncer es un cáncer con deficiencia de recombinación homóloga. En algunos casos, el cáncer comprende células cancerosas con una mutación en un gen que codifica p53. En algunos casos, el cáncer comprende células cancerosas con una mutación de pérdida de función en un gen que codifica p53. En algunos casos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), osteosarcoma, cáncer de ovario y cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama triple negativo). En algunos casos, el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama triple negativo). En algunos casos, el cáncer es cáncer de ovario. En algunos casos, el cáncer es cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama triple negativo).

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar el cáncer. Se ha informado de que el estado de p53 determina la sensibilización a los inhibidores de PARP (Sa *et al.* Genome Biology, (2019) 20:253) y que el estado de BRCA1/2 predice la eficacia de los inhibidores de PARP en la clínica (Audeh *et al.* Lancet (2010) 376 (9737), 245-51). Como se muestra a continuación, los cánceres con mutación en p53 y los cánceres con mutación en BRCA tienen una sensibilidad incrementada a los inhibidores de USP1. En consecuencia, en algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas como se divulga en el presente documento se usan en combinación con un inhibidor de PARP para tratar el cáncer.

En algunos aspectos, se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden pirazolopirimidinas sustituidas para su uso como medicamento o para su uso en la preparación de un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Procedimientos generales de mediciones decisivas de la ASD

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Se realizó la XRPD con un XRPD de polvo Panalytical X'Pert³ sobre un soporte de fondo nulo de Si. Se calibró la posición 2 θ frente a un disco patrón de referencia de Si de Panalytical. Los parámetros usados se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1

Parámetros de XRPD

Parámetros	Modo de reflexión
Longitud de onda de rayos X	Cu, $\kappa\alpha$ $\kappa\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\kappa\alpha 2$ (Å): 1,544426, proporción de intensidad $\kappa\alpha 2/\kappa\alpha 1$: 0,50
Ajuste del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Hendidura de divergencia	Fija 1/8°

Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido (° 2θ)	3-40
Tiempo de etapa de barrido [s]	18,87
Tamaño de etapa (° 2θ)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Microscopia de luz polarizada (PLM)

Se captaron las imágenes de PLM con un microscopio vertical Nikon DS-Fi2 a temperatura ambiente.

Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se recogieron los datos de TGA usando un TGA TA Discovery 550 de TA Instruments. Se realizó la DSC usando una DSC TA Q2000 de TA Instruments. Se calibró la DSC con el patrón de referencia de indio y se calibró el TGA usando el patrón de referencia de níquel. Los parámetros detallados usados se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2

Parámetros de TGA y DSC

Parámetros	TGA	DSC
Procedimiento	Rampa	Rampa
Tasa de rampa	-	3 °C/min
Bandeja de muestras	Aluminio, abierta	Aluminio, engarzada
Temperatura	t. a. ~ 350 °C	t. a. ~ 200 °C
Tasa de calentamiento	10 °C/min	-
Gas de purga	N ₂	N ₂
Modulación	-	60 s
Amplitud	-	± 1 °C

Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC)

Se utilizó un HPLC Agilent 1100, con condiciones cromatográficas detalladas enumeradas en la tabla 3.

Tabla 3

Condiciones y parámetros cromatográficos

Parámetros	Agilent 1260 con detector DAD	
Columna	XSelect CSH™, C18, 3,5 µm, 4,6 por 150 mm, PN 186005270	
Fase móvil	A: ácido fórmico al 0,05 % en 95:5 H ₂ O:ACN	
	B: ácido fórmico al 0,05 % en ACN	
Proporción de elución	Tiempo (min)	% B
	15	52
Tiempo de desarrollo	11,0 min	
Caudal	1,0 ml/min	
Volumen de inyección	5 µl	
Detector	UV a 220 nm	
Temperatura de la columna	30 °C	
Temperatura del muestreador	t. a.	
Diluyente	ACN	

Ejemplo 2:

Desarrollo de la formulación para el compuesto de fórmula II

(I) Preparación de las ASD de fórmula II

Se prepararon las ASD de IFA al 20 %, 33 % y 50 % en excipientes (HPMCAS-HG, Eudragit L100-55) por secado por pulverización. Se pesaron aproximadamente 0,4-0,8 g de material IFA y el excipiente correspondiente en un vial de vidrio seguido de la adición de aproximadamente 80 ml de acetona/agua (4:6, v/v) para disolver los sólidos (en primer lugar se usó acetona y, a continuación, se añadió agua). Se estableció la temperatura de entrada para el secado por pulverización en 150 °C y se midió la temperatura de salida en alrededor de 70 °C. Se caracterizaron las ASD por XRPD (FIG. 1) y PLM. Los resultados se resumen en la tabla 4. Las imágenes de PLM mostradas en la FIG. 2a a la FIG. 2d muestran que todas las muestras de ASD eran partículas finas sin birrefringencia.

Tabla 4

Resumen de caracterización de muestras de ASD de fórmula II

ID de muestra	Excipiente	Rendimiento (%)	¿Amorfo?	Rendimiento (%)
A	Eudragit L100-55	20	Y	28
B	Eudragit L100-55	33	Y	70
C	Eudragit L100-55	50	Y	47
D	HPMC-AS HG	20	Y	57
E	HPMC-AS HG	33	Y	49
F	HPMC-AS HG	50	Y	30

(II) Evaluación de las ASD de fórmula II en condiciones extremas

Se evaluó la estabilidad de las seis ASD en condiciones extremas (25 °C/30 % de HR, 25 °C/75 % de HR, 40 °C/75 % de HR) durante 5 y 12 días (tabla 5 y tabla 6, respectivamente). Las ASD en HPMCAS-HG presentaron una mejor estabilidad durante 5 días, ya que no se observó material cristalino. Las ASD en Eudragit mostraron dos incidentes de aparición de material cristalino. Sin embargo, cuando las ASD se expusieron a condiciones extremas durante 12 días, las muestras no presentaron cristalinidad. Esto se demuestra por la superposición del patrón de XRPD de las seis ASD en condiciones extremas a 40 °C/75 % de HR durante 12 días, como se muestra en la FIG. 8.

Tabla 5

Resumen de muestras de las ASD de fórmula II en condiciones extremas durante cinco días

ID de ASD	Polímero usado	Carga de fármaco	25 °C, 30 % de HR	25 °C, 75 % de HR	40 °C, 75 % de HR
A	Eudragit L100-55	22	Amorfo	Amorfo	Apareció cristalino
B	Eudragit L100-55	33	Apareció cristalino	Amorfo	Amorfo
C	Eudragit L100-55	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo
D	HPMC-AS HG	20	Amorfo	Amorfo	Amorfo
E	HPMC-AS HG	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
F	HPMC-AS HG	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo

Tabla 6

Resumen de muestras de las ASD de fórmula II en condiciones extremas durante 12 días

ID de ASD	Polímero usado	Carga de fármaco	25 °C, 30 % de HR	25 °C, 75 % de HR	40 °C, 75 % de HR
A	Eudragit L100-55	22	Amorfo	Amorfo	Amorfo
B	Eudragit L100-55	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
C	Eudragit L100-55	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo
D	HPMC-AS HG	20	Amorfo	Amorfo	Amorfo
E	HPMC-AS HG	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
F	HPMC-AS HG	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo

Investigación de las ASD objetivo en el vehículo

Para establecer un prototipo de ASD objetivo, se suspendieron las ASD con una carga de fármaco de un 50 % en Eudragit y de un 33 % en HPMCAS en un vehículo usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E15) al 0,5 % y Tween 80 al 0,1 %. Los resultados de estabilidad y caracterización se resumen en la tabla 7. La solubilidad de usar el polímero HPMCAS-HG al 33 % aumentó a las 2 horas. Además, la ASD en HPMCAS presentó una mejor estabilidad. Sin embargo, ambas ASD dieron material cristalino después de 24 horas de suspensión en el vehículo, mostrado en la FIG. 4. Se midieron la carga de fármaco real y la Tg para la ASD en HPMCAS con una carga de fármaco de un 33 %, que contenía un 31,3 % de fármaco y una Tg de 85,6 °C, como se muestra en la FIG. 5.

Tabla 7

Resumen de la prueba de suspensión de las ASD de fórmula II en vehículo

	ASD en Eudragit al 50 % (muestra G)	ASD en HPMC-AS al 33 % (muestra H)
ASD usada (mg)	98,9	150,5
Vehículo usado (ml)	5,0	5,0
Concentración de IFA en vehículo durante 2 h (mg/ml)	0,0353	0,0943
Forma sólida en vehículo durante 2 h	Apareció material cristalino	Amorfo (aparecieron pocos materiales cristalinos)
Concentración de IFA en vehículo durante 24 h (mg/ml)	0,096	0,115
Forma sólida en vehículo durante 24 h	Apareció material cristalino	Apareció material cristalino
Carga de fármaco (HPLC)	ND	31,3 %
Tg	ND	85,6 °C

Ejemplo 3:

Aumento a escala y caracterización de ASD de fórmula II con HPMCAS-HG

Se preparó un lote de ASD (2,9963 g de IFA, compuesto de fórmula II, y 6,0004 g de HPMCAS-HG) por secado por pulverización (carga de IFA de un 33 %) en ~100 ml de acetona/agua (4:6, v/v) como disolvente. Se secó el lote a vacío a t. a. y, a continuación, se caracterizó por XRPD, TGA, mDSC, PLM y HPLC. Se obtuvieron 6,217 g de ASD (rendimiento de un 69,1 %). Los resultados se resumen en la tabla 8.

Los resultados de XRPD (FIG. 6) mostraron que el lote de ASD era amorfo. Se observaron partículas finas sin birrefringencia en PLM, como se muestra en la FIG. 7. No se observó pérdida de peso hasta 199 °C y una Tg a 86,5 °C (temperatura media) por TGA/mDSC, como se muestra en la FIG. 8. El trazado de HPLC de la ASD mostrado en la FIG. 9 proporcionó una carga de fármaco real de un 31,2 %.

Tabla 8 Resultados de caracterización de la muestra de ASD aumentada a escala (IFA + HPMCAS-HG)

ID de muestra	Material de partida	Rendimiento (%)	Forma	Pérdida de peso (%)	Tg (°C)*	Morfología	% IFA por HPLC
Muestra I	Fórmula II	69,1	Amorfo	Insignificante (hasta 199 °C)	86,5	Partículas finas	31,2

*: Temperatura media.

Ejemplo 4:

Desarrollo de formulación para la fórmula III

(I) Preparación de las ASD

Se prepararon las ASD de IFA al 20 %, 33 % y 50 % en excipientes (HPMCAS-HG, Eudragit L100-55) por secado por pulverización. Se pesaron aproximadamente 0,4-0,8 g de material IFA y el excipiente correspondiente en un vial de vidrio seguido de la adición de aproximadamente 80 ml de acetona/agua (4:6, v/v) para disolver los

sólidos (en primer lugar se usó acetona y, a continuación, se añadió agua). Se estableció la temperatura de entrada para el secado por pulverización en 150 °C y se midió la temperatura de salida alrededor de 70 °C. Se caracterizaron Las ASD por XRPD, FIG. 10. Los resultados se resumen en la tabla 9. Las imágenes de PLM se presentan en la FIG. 11a a la FIG. 11d y muestran que todas las muestras de ASD estaban hechas de partículas finas sin birrefringencia.

Tabla 9

Resumen de caracterización de muestras de ASD de fórmula III

ID de muestra	Excipiente	Rendimiento (%)	¿Amorfo?	Rendimiento (%)
J	Eudragit L100-55	20	Y	36
K	Eudragit L100-55	33	Y	32
L	Eudragit L100-55	50	Y	41
M	HPMC-AS HG	20	Y	54
N	HPMC-AS HG	33	Y	39
O	HPMC-AS HG	50	Y	45

(II) Evaluación de las ASD de fórmula III en condiciones extremas

Se evaluó la estabilidad de las seis ASD en tres estaciones (25 °C/30 % de HR, 25 °C/75 % de HR, 40 °C/75 % de HR) durante 5 días y 12 días (tabla 10 y tabla 11, respectivamente). La superposición del patrón de XRPD de las seis ASD en condiciones extremas a 40 °C/75 % de HR durante 12 días se muestra en la FIG. 23. Las ASD preparadas con ambos polímeros presentaron una buena estabilidad física, ya que no se observaron materiales cristalinos aparentes por medio de XRPD.

Tabla 10

Resumen de las ASD de fórmula III en condiciones extremas durante 5 días

ID de ASD	Polímero usado	Carga de fármaco	25 °C, 30 % de HR	25 °C, 75 % de HR	40 °C, 75 % de HR
J	Eudragit L100-55	22	Amorfo	Amorfo	Amorfo
K	Eudragit L100-55	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
L	Eudragit L100-55	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo
M	HPMC-AS HG	20	Amorfo	Amorfo	Amorfo
N	HPMC-AS HG	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
O	HPMC-AS HG	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo

Tabla 11

Resumen de las ASD de fórmula III en condiciones extremas durante 12 días

ID de ASD	Polímero usado	Carga de fármaco	25 °C, 30 % de HR	25 °C, 75 % de HR	40 °C, 75 % de HR
J	Eudragit L100-55	22	Amorfo	Amorfo	Amorfo
K	Eudragit L100-55	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
L	Eudragit L100-55	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo
M	HPMC-AS HG	20	Amorfo	Amorfo	Amorfo
N	HPMC-AS HG	33	Amorfo	Amorfo	Amorfo
O	HPMC-AS HG	50	Amorfo	Amorfo	Amorfo

Investigación de las ASD objetivo de fórmula III en vehículo

Para establecer un prototipo de ASD objetivo, se suspendieron las ASD con una carga de fármaco de un 33 % en Eudragit y de un 33 % en HPMCAS en un vehículo usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E15) al 0,5 % y Tween 80 al 0,1 %. Los resultados de estabilidad y caracterización se resumen en la tabla 12. La solubilidad de usar el polímero HPMCAS-HG al 33 % aumentó a las 2 horas. Ambas ASD dieron material cristalino después de 24 horas de suspensión en el vehículo, mostrado en la FIG. 13. Se midieron la carga de fármaco real y la Tg para

la ASD en HPMCAS con una carga de fármaco de un 33 %, que contenía un 31,4 % de fármaco y una Tg de 75,1 °C, como se muestra en la FIG. 14.

Tabla 12

Resumen de la prueba de suspensión de las ASD de fórmula III en vehículo

	ASD en Eudragit al 33 % Muestra P4	ASD en HPMC-AS al 33 % Muestra Q4
ASD usada (mg)	150,3	149,0
Vehículo usado (ml)	5,0	5,0
Concentración de IFA en vehículo durante 2 h (mg/ml)	0,037455	0,07044
Forma sólida en vehículo durante 2 h	Amorfo	Amorfo
Concentración de IFA en vehículo durante 24 h (mg/ml)	0,092	0,028
Forma sólida en vehículo durante 24 h	Apareció material cristalino	Apareció material cristalino
Carga de fármaco (HPLC)	ND	31,4 %
Tg	ND	75,1 °C

Ejemplo 5:

Aumento a escala y caracterización de ASD de fórmula III dispersa en HPMCAS-HG

Se preparó un lote de ASD (3,012 g de IFA, compuesto de fórmula III, y 6,016 g de HPMCAS-HG) por secado por pulverización (carga de IFA de un 33 %) en ~150 ml de acetona/agua (4:6, v/v) como disolvente. Se secó el lote a vacío a t. a. y, a continuación, se caracterizó por XRPD, TGA, mDSC, PLM y HPLC. Se obtuvieron 4,181 g de ASD (rendimiento de un 46,4 %). Los resultados se resumen en la tabla 13. Los resultados de XRPD en la FIG. 15 mostraron que la ASD es amorfa. Se observaron partículas finas sin birrefringencia en PLM, como se muestra en la FIG. 16. No se observó pérdida de peso hasta 200 °C y una Tg a 77,1 °C (temperatura media) por TGA/mDSC, como se muestra en la FIG. 17. El trazado de HPLC de la ASD mostrado en la FIG. 18 proporcionó una carga de fármaco real de un 31,4 % (área = 890,3, tiempo = 8,10 min).

Tabla 13

Resultados de caracterización de una muestra de ASD de fórmula III dispersa en HPMCAS-HG aumentada a escala)

ID de muestra	Material de partida	Rendimiento (%)	Forma	Pérdida de peso (%)	Tg (°C)*	Morfología	% IFA por HPLC
Muestra R	Fórmula III	46,1	Amorfo	Insignificante (hasta 200 °C)	77,1	Partículas finas	31,4

*: Temperatura media.

Ejemplo 6:

Procedimientos generales de mediciones decisivas de nanosuspensiones

Se midieron los patrones de XRPD en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker PDS-PF-XRD-01 usando radiación Cu-K α . Se establecieron el voltaje y el amperaje del tubo en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Se usó una tasa de barrido de dos teta (2 θ) de 10°/min con un alcance de barrido que variaba de 3° a 40°. Se recopilaron los datos de TGA y DSC usando un TA Q2000 con un intervalo de calentamiento de 10 °C/min (intervalo de temperatura de t. a. a 300 °C) en una atmósfera de N₂. Se llevó a cabo la mezcla usando un rodillo Stoneware 755 RMV. Se usó ANicomp 380/ZLS para las mediciones del potencial zeta y del tamaño de partícula.

Ejemplo 7:

Caracterización física de los materiales de partida

Se caracterizó la materia prima de fórmula II y fórmula III por XRPD, TGA y DSC. Los resultados de XRPD indicaron que el material de partida era cristalino, como se muestra en las FIG. 19a y 19b. Los resultados de

TGA y DSC para la fórmula II mostraron que el material de partida presentó una pérdida de peso de un 1,1571 % en total hasta 200 °C y un pico endotérmico a 161,33 °C, como se muestra en la FIG. 20a. Los resultados de TGA y DSC para la fórmula III mostraron que el material de partida presentó una pérdida de peso de un 0,6824 % en total hasta 200 °C y un pico endotérmico a 145,365 °C, como se muestra en la FIG. 20b.

Ejemplo 8:

Preparación de nanosuspensiones

Se prepararon nanosuspensiones con cuatro vehículos diferentes (HPMC E5 al 0,5 %/Tween® 80 al 0,5 %, HPMC E5 al 0,5 %/PVP K30 al 0,5 %/SLS al 0,2 %, HPMC E5 al 0,5 %/PVP K30 al 0,5 %/Tween® 80 al 0,5 % y poloxámero 188 al 1 %/Tween® 80 al 0,5 %). En resumen, se pesaron 50 mg de ingrediente farmacéutico activo (IFA) en un frasco de 30 ml y se añadieron 0,5 ml de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E5 al 0,5 %/Tween® 80 al 0,5 %. A continuación, se añadieron 0,25 ml o 0,5 ml de microesferas de circonio de 0,8 mm. Se puso el frasco en un mezclador de rodillos para su molienda continua (hasta 3 días). Se caracterizaron las nanosuspensiones obtenidas para la fórmula II y la fórmula III por la distribución del tamaño de partícula (PSD), aspecto, pH, pureza y forma física como se indica en la tabla 14 y la tabla 15. Los resultados de XRPD se muestran en la FIG. FIG. 20a y FIG. 20b.

Tabla 14

Caracterización de nanosuspensiones de fórmula II

N.º de vehículo	Vehículo (p/v, %)	Aspecto	pH	PSD (D90, nm)	Conc., mg/ml	Pureza %	Cambio de forma (XRPD)
1	HPMC E5 al 0,5 % /Tween 80 al 0,5 %	Suspensión homogénea	6,82	385,3	84,82	99,4	Igual al inicial
2	HPMC E5 al 0,5 % /PVP K30 al 0,5 % /SLS al 0,2 %		6,87	310,9	84,39	99,4	
3	HPMC E5 al 0,5 % /PVP K30 al 0,5 % /Tween 80 al 0,5 %		5,19	377,5	81,00	99,4	
4	Poloxámero 188 al 1 % /Tween 80 al 0,5 %		6,00	281,0	87,38	99,4	

Tabla 15

Caracterización de nanosuspensiones de fórmula III

N.º de vehículo	Vehículo (p/v, %)	Aspecto	pH	PSD (D90, nm)	Conc., mg/ml	Pureza %	Cambio de forma (XRPD)
1	HPMC E5 al 0,5 % /Tween 80 al 0,5 %	Suspensión homogénea	6,82	693,0	52,5	100,0	Igual al inicial
2	HPMC E5 al 0,5 % /PVP K30 al 0,5 % /SLS al 0,2 %		7,29	513,9	54,3	100,0	
3	HPMC E5 al 0,5 % /PVP K30 al 0,5 % /Tween 80 al 0,5 %		7,19	709,1	51,0	100,0	
4	Poloxámero 188 al 1 % /Tween 80 al 0,5 %		7,09	376,4	55,8	100,0	

Ejemplo 9:

Evaluación de la estabilidad de las nanosuspensiones

Se evaluaron las mediciones de estabilidad para las nanosuspensiones a los 3 días y 7 días en dos condiciones diferentes (temperatura ambiente y 4 °C). Los resultados de estabilidad para las nanosuspensiones de fórmula II se muestran en la tabla 16. Los resultados de estabilidad para las nanosuspensiones de fórmula III se muestran en la tabla 17.

Tabla 16

Estabilidad de las nanosuspensiones de fórmula II

5

		Prototipo 1	Prototipo 2	Prototipo 3	Prototipo 4
Inicial	PSD (D90, nm)	385,3	310,9	377,5	281,0
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	pH	6,82	6,87	5,19	6,00
	Conc. (mg/ml)	84,82	84,39	81	87,38
	Pureza, %	99,4	99,4	99,4	99,4
	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			
3 días a 4 °C	PSD (D90, nm)	339,9	361,8	389,7	300,5
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	Conc. (mg/ml)	86,53	82,43	89,83	82,85
	Pureza, %	99,4	99,4	99,4	99,4
	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			
3 días a t. a.	PSD (D90, nm)	366,8	355,6	346,7	269,4
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	Conc. (mg/ml)	88,04	85,39	90,09	84,67
	Pureza, %	99,4	99,4	99,4	99,4
	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			
7 días a 4 °C	PSD (D90, nm)	321,5	391,0	353,8	315,9
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	Conc. (mg/ml)	83,8	90,4	93,7	88,6
	Pureza, %	98,5	98,5	98,5	98,5
	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			
7 días a t. a.	PSD (D90, nm)	371,3	422,4	380,4	263,3
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	Conc. (mg/ml)	83,1	91,0	97,4	93,2
	Pureza, %	98,5	98,5	98,5	98,5
	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			

Tabla 17

Estabilidad de las nanosuspensiones de fórmula III

10

		Prototipo 1	Prototipo 2	Prototipo 3	Prototipo 4
Inicial	PSD (D90, nm)	693	513,9	709,1	376,4
	Aspecto	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea	Suspensión homogénea
	pH	6,82	7,29	7,19	7,09
	Conc. (mg/ml)	52,5	54,3	51,0	55,8
	Pureza, %	99,8	99,8	99,8	99,8

	Cambio de forma por XRPD	Igual al inicial			
3 días a 4 °C	PSD (D90, nm)	1368,6	578,6	1037,0	400,8
	Aspecto	Sedimentación en el fondo y se convirtió en suspensión homogénea después de la agitación			
	Conc. (mg/ml)	51,9	48,0	48,0	49,2
	Pureza, %	99,8	99,8	99,8	99,8
	Cambio de forma por XRPD	Ligera diferencia	Igual al inicial	Ligera diferencia	Igual al inicial
3 días a t. a.	PSD (D90, nm)	1186,3	601,3	1321,4	422,9
	Aspecto	Sedimentación en el fondo y se convirtió en suspensión homogénea después de la agitación			
	Conc. (mg/ml)	49,8	46,9	50,5	47,2
	Pureza, %	99,8	99,8	99,8	99,8
	Cambio de forma por XRPD	Ligera diferencia	Igual al inicial	Ligera diferencia	Igual al inicial
7 días a 4 °C	PSD (D90, nm)	1142,2	581,3	1366,5	416,4
	Aspecto	Sedimentación en el fondo y se convirtió en suspensión homogénea después de la agitación			
	Conc. (mg/ml)	47,83	49,01	45,95	52,12
	Pureza, %	99,8	99,8	99,8	99,8
	Cambio de forma por XRPD	Ligera diferencia	Igual al inicial	Ligera diferencia	Igual al inicial
7 días a t. a.	PSD (D90, nm)	1957,8	557,2	2513,1	424,5
	Aspecto	Sedimentación en el fondo y se convirtió en suspensión homogénea después de la agitación			
	Conc. (mg/ml)	49,68	49,71	47,68	52,46
	Pureza, %	99,8	99,8	99,8	99,8
	Cambio de forma por XRPD	Ligera diferencia	Igual al inicial	Ligera diferencia	Igual al inicial

Ejemplo 10:

Estudio de viabilidad de liofilización de nanosuspensiones

5

Liofilización

Tanto para la fórmula II como para la fórmula III, se prepararon dos lotes de una nanosuspensión (IFA y poloxámero 188 al 1 %/Tween® 80 al 0,5 %). El lote 1 fue IFA y poloxámero 188 al 1 %/Tween® 80 al 0,5 %; el lote 2 fue IFA, poloxámero 188 al 1 %/Tween® 80 al 0,5 % y manitol en una proporción de masa 1:1 como agente de relleno. Se liofilizaron los lotes 1 y 2. A continuación, se reconstituyó el polvo liofilizado en agua y se evaluó por XRPD, PSD y HPLC. Los resultados para la fórmula II y la fórmula III se muestran en la tabla 18. Los resultados de XRPD se muestran en la FIG.22a, FIG.22b, FIG.23a y FIG.23b.

15 Tabla 18.

Estudio de reconstitución de polvo liofilizado y prueba de estabilidad

	Formulación	Elementos de prueba	Aspecto	D90, nm	Conc., mg/ml	Pureza	XRPD
Fórmula II	Liofilización sin manitol	Inicial	Suspensión homogénea	499,2	102,8	99,4	Igual al inicial
	Liofilización con manitol	Inicial	Suspensión homogénea	4711,2	94,1	99,4	Igual al inicial
Fórmula III	Liofilización sin manitol	Inicial	Suspensión homogénea	634,8	46,84	99,8	Igual al inicial
		3 días a t.	Suspensión	1020,4	50,45	99,8	Igual al inicial

		a.	homogénea				
		3 días a 4 °C	Suspensión homogénea	855,7	49,42	99,7	Igual al inicial
	Liofilización con manitol	Inicial	Suspensión homogénea con pocas partículas	3690,8	44,95	99,8	Cierto cambio en la nanosuspensión inicial

Estabilidad de los polvos liofilizados

- 5 Se evaluó la estabilidad del polvo liofilizado para la fórmula II en dos condiciones durante hasta dos semanas; los resultados se resumen en la tabla 19. Después de 1 semana, se descubrió que los polvos liofilizados eran física y químicamente estables después de su reconstitución en agua. Después de 2 semanas, se incrementó el tamaño de partícula en dos condiciones después de su reconstitución en agua.

Tabla 19

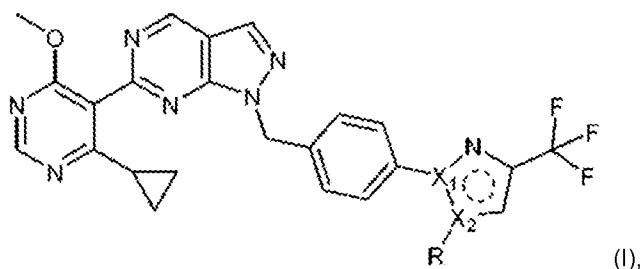
10

Estabilidad del polvo liofilizado después de 1 semana a t. a. y 4 °C

Formulación	Condiciones de prueba	Aspecto	D90, nm	Conc., mg/ml	Pureza %	XRPD
Liofilización sin manitol	Inicial	Suspensión homogénea	499,2	102,8	99,4	Igual al inicial
	1 semana a t. a.		394,2	108,9	99,4	
	1 semana a 4 °C		453,8	102,7	99,4	
	2 semanas a t. a.		670,8	108,6	99,4	
	2 semanas a 4 °C		624,2	99,9	99,4	

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida amorfa, que comprende un compuesto de fórmula I:

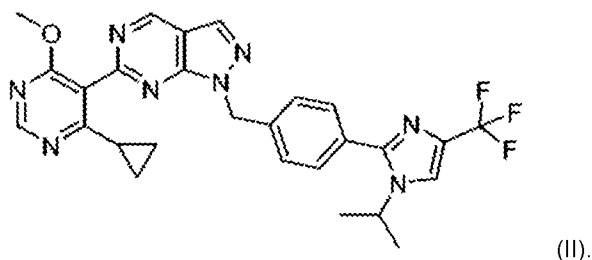


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

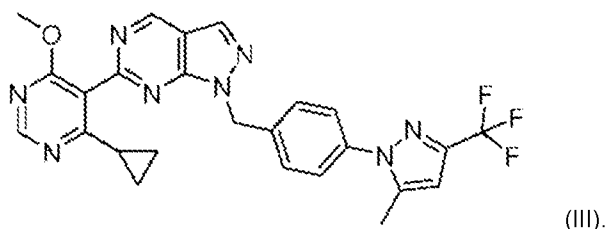
en la que R es alquilo C₁₋₃; y

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C, en la que el compuesto está en una forma sólida sustancialmente amorfa y está disperso en un polímero.

2. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(1-isopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (II)



3. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es 6-(4-ciclopropil-6-metoxipirimidin-5-il)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de fórmula (III)



4. La dispersión sólida amorfa como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en la que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEG), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), copovidona, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, poli(acrilatos) y mezclas de los mismos; opcionalmente, en la que el polímero está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 95 % del peso total de la dispersión sólida.

5. La dispersión sólida amorfa como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en la que el polímero se selecciona del grupo que consiste en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de ácido metacrílico; opcionalmente, en la que el polímero está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 95 % del peso total de la dispersión sólida.

6. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

7. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el polímero es poli(ácido

metacrílico)-co-metacrilato de metilo.

- 5 8. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto de fórmula II está disperso en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.
9. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula II está disperso en poli(ácido metacrílico)-co-metacrilato de metilo.
- 10 10. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto de fórmula III está disperso en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.
11. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula III está disperso en poli(ácido metacrílico)-co-metacrilato de metilo.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente, en la que la composición está en forma de una forma farmacéutica oral sólida.
- 20 13. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. La dispersión sólida amorfa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha dispersión sólida se prepara por extrusión por fusión en caliente, liofilización o secado por pulverización.
- 25 15. Un procedimiento de preparación de una dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - a) mezclar el compuesto de fórmula I y el polímero en un disolvente para proporcionar una solución de alimentación; y
 - 30 b) secar por pulverización la solución de alimentación para proporcionar la dispersión sólida; opcionalmente en el que el compuesto de fórmula I se proporciona como base libre, sal o bien solvato; y opcionalmente, en el que el disolvente se selecciona de acetona, etanol, metanol o diclorometano.

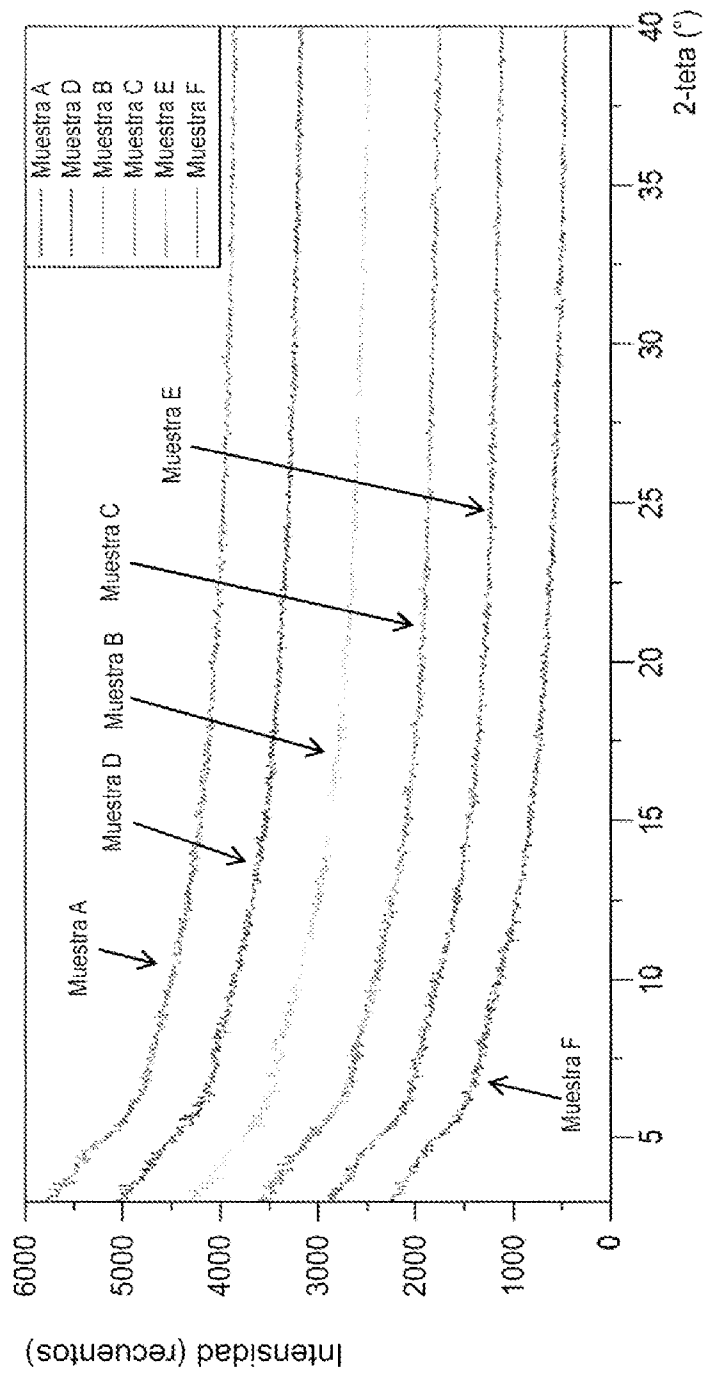


FIG. 1

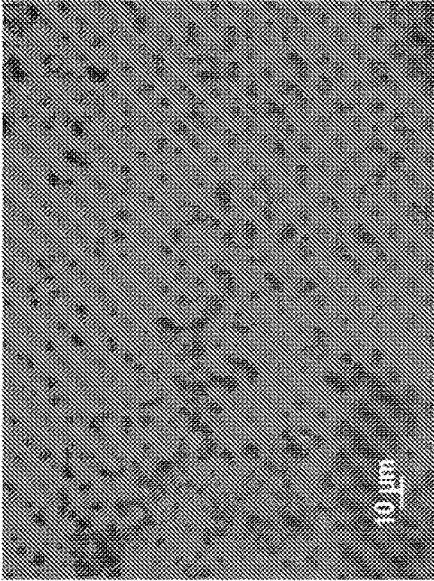


FIG. 2B

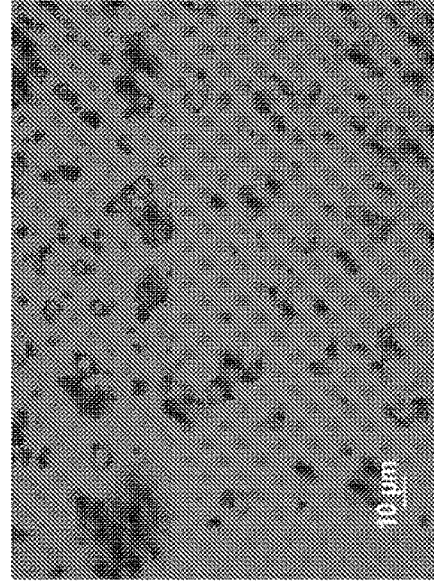


FIG. 2D

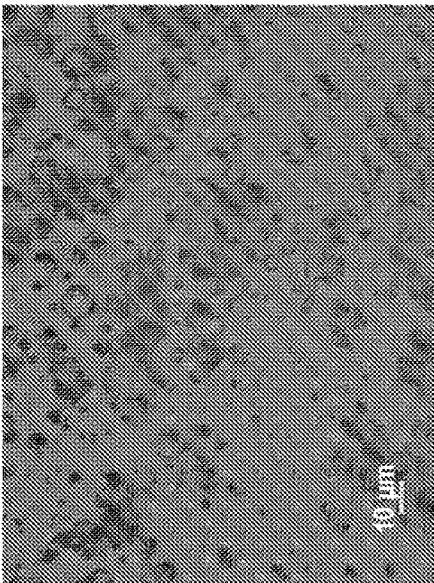


FIG. 2A

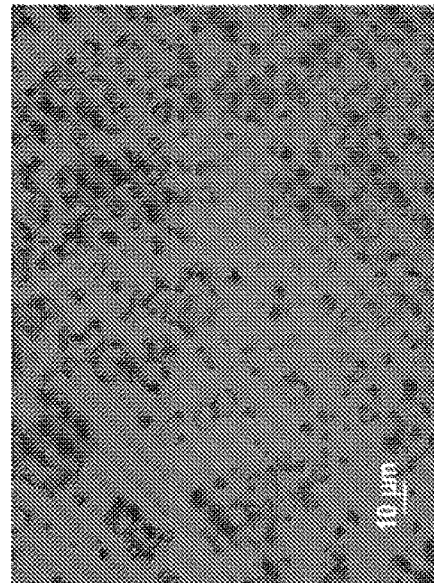


FIG. 2C

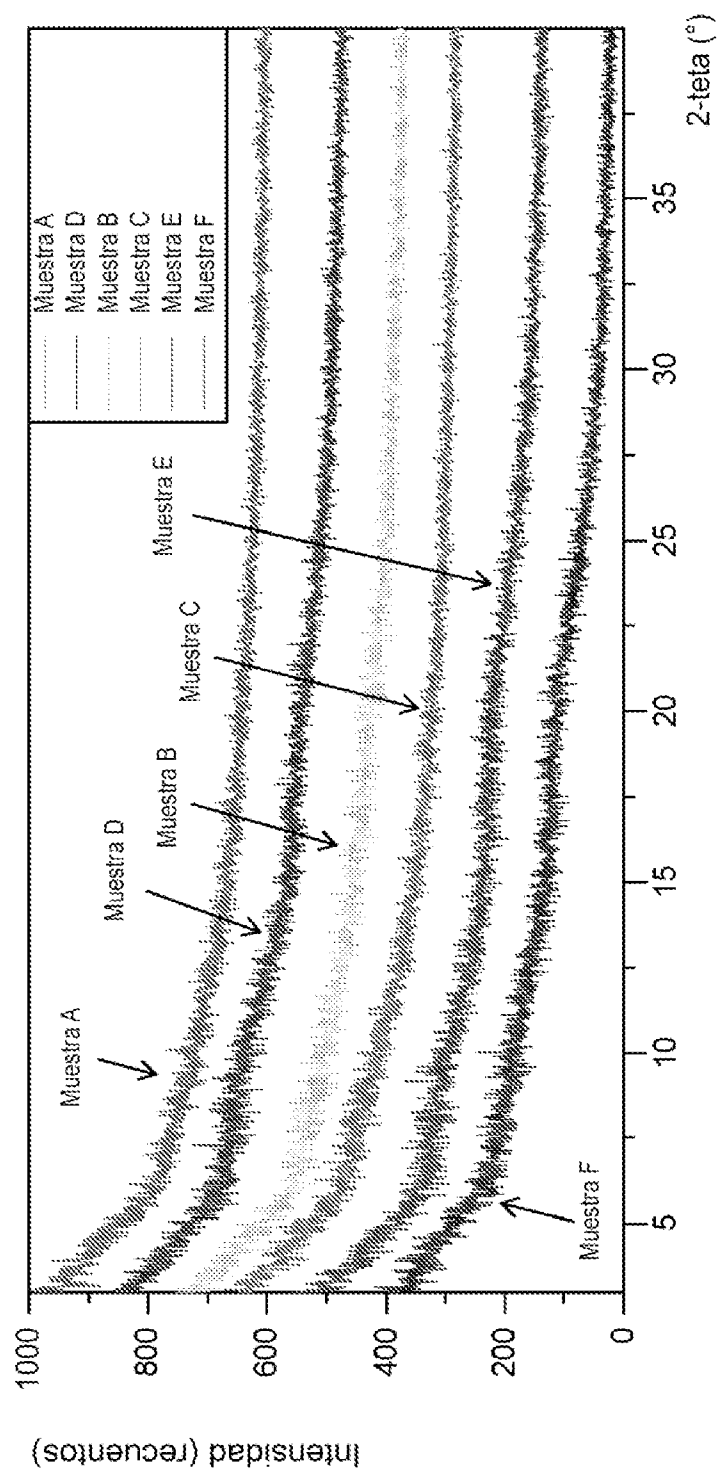
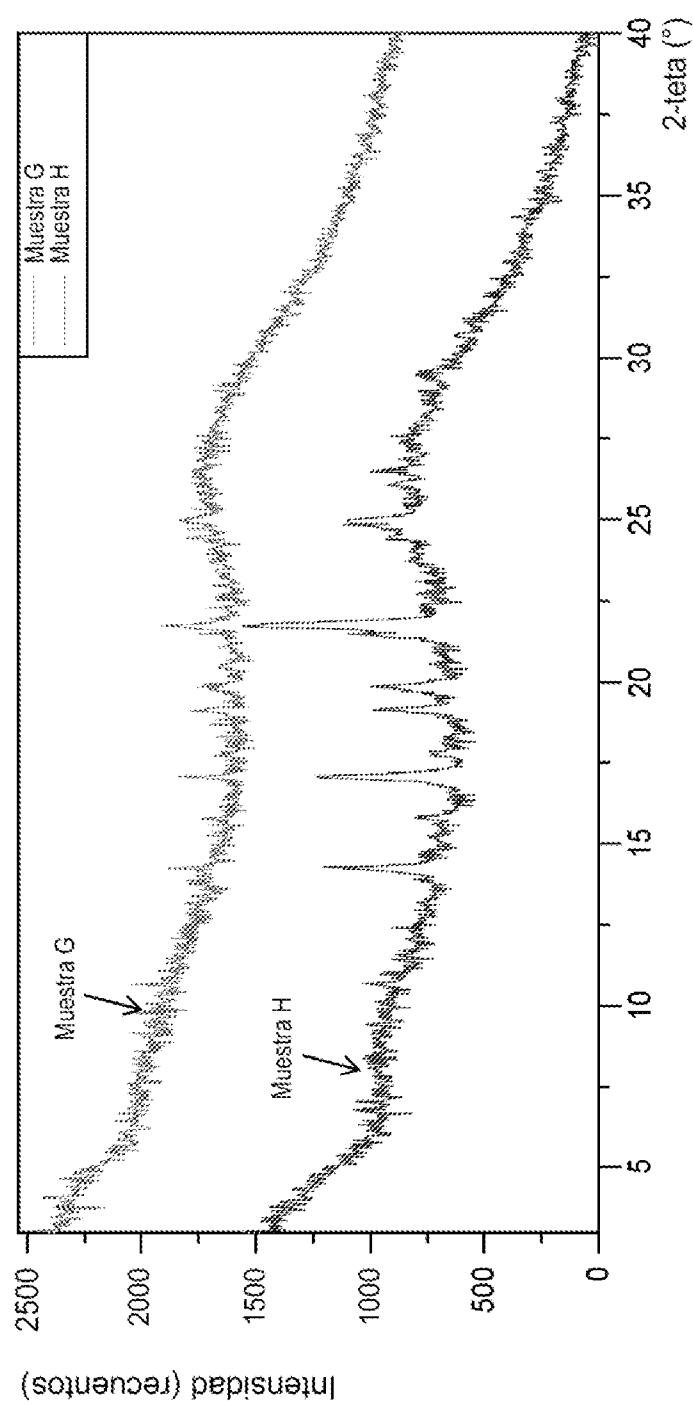


FIG. 3

**FIG. 4**

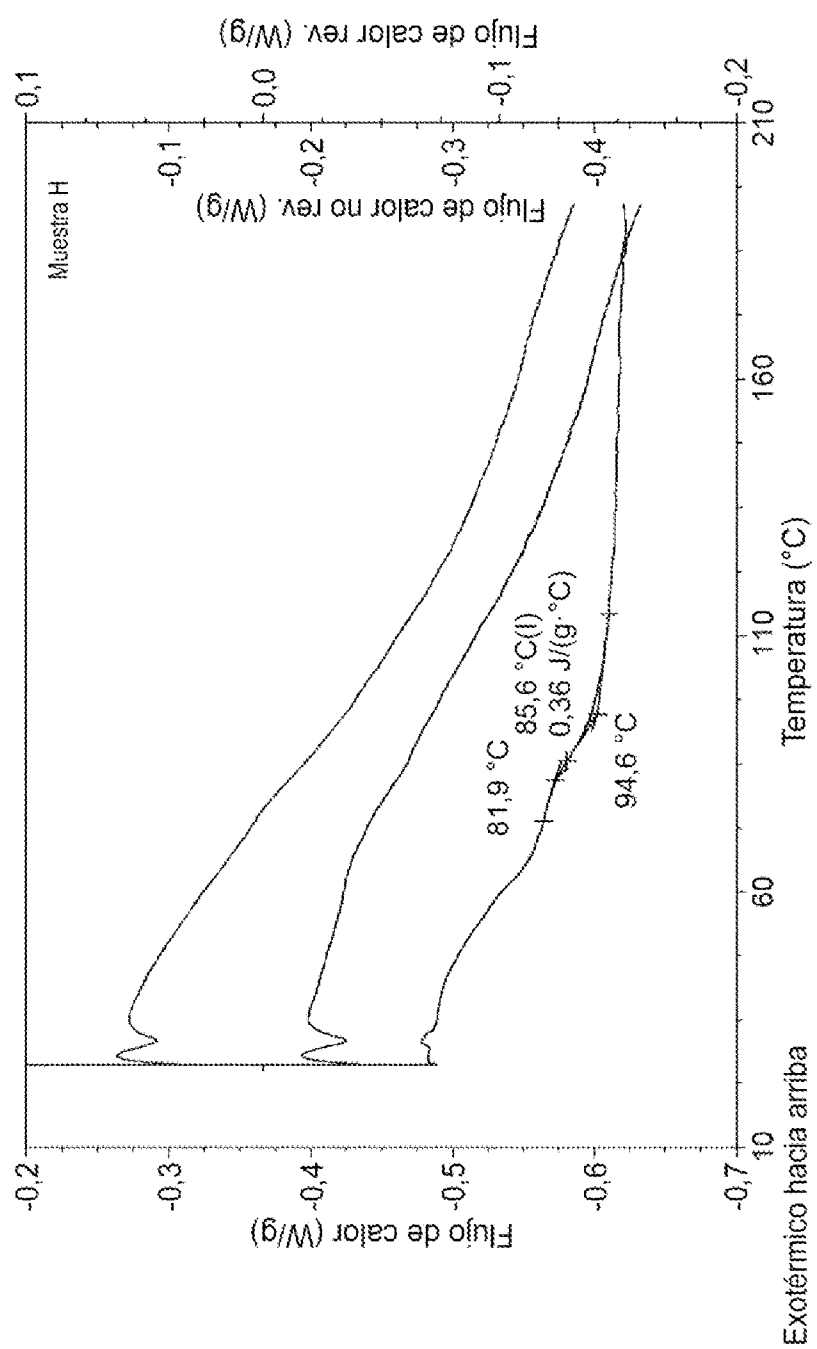


FIG. 5

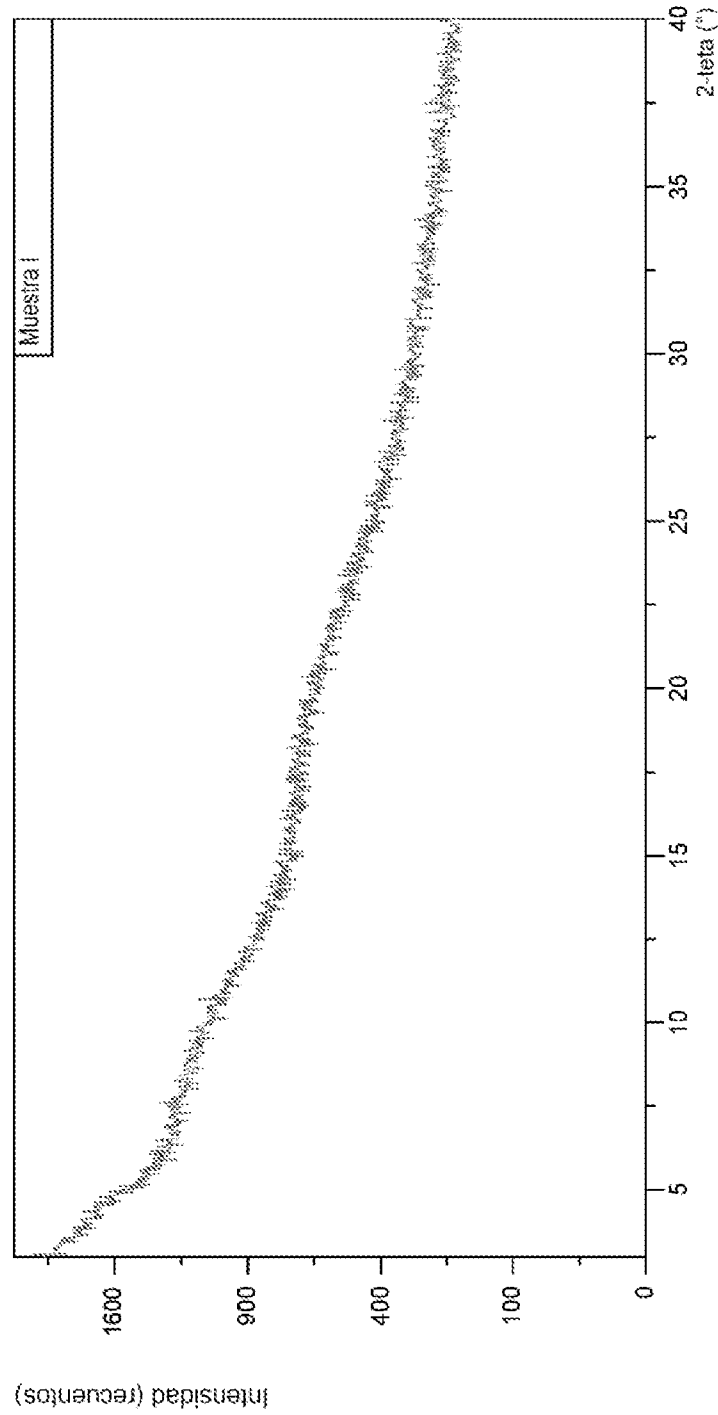


FIG. 6

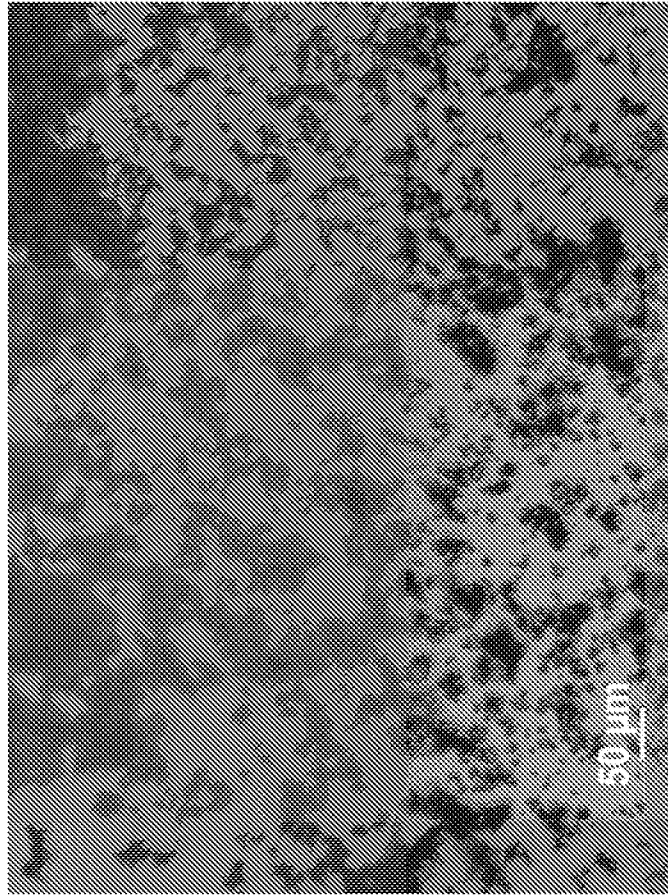


FIG. 7

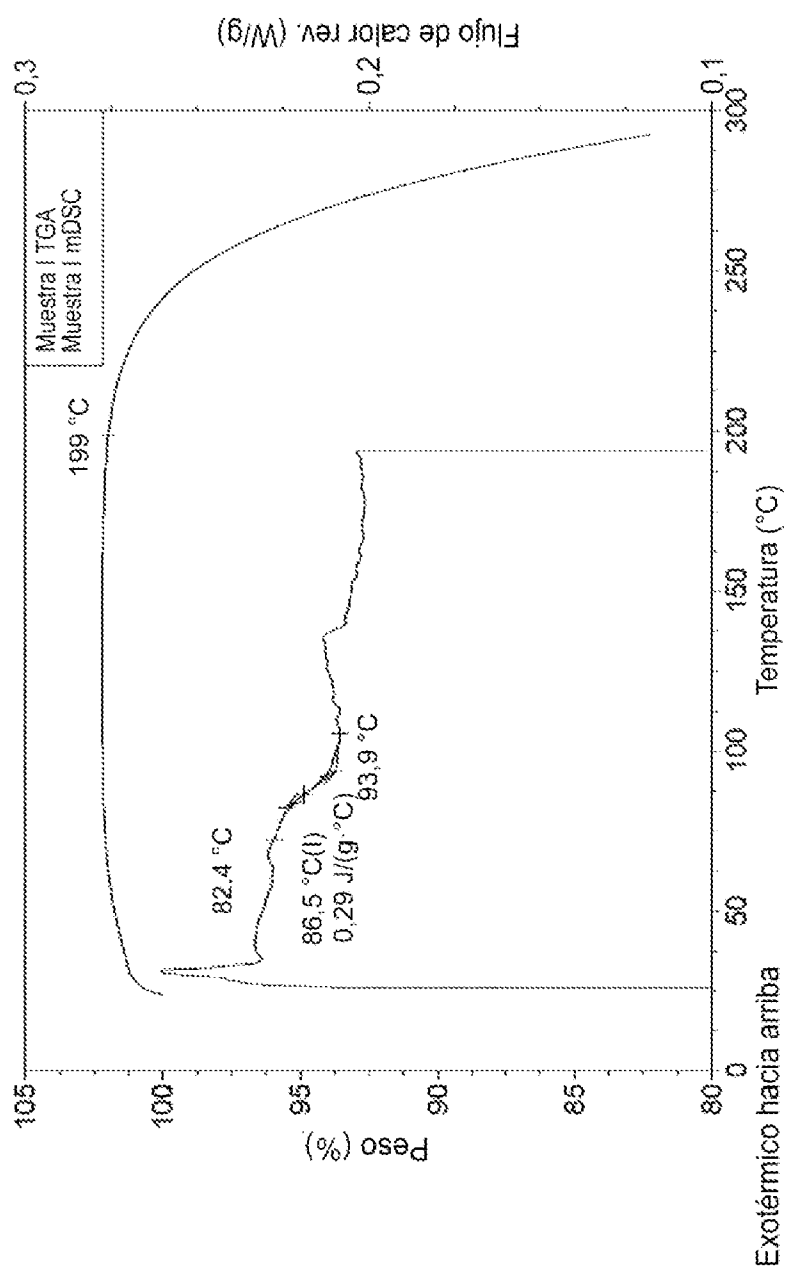


FIG. 8

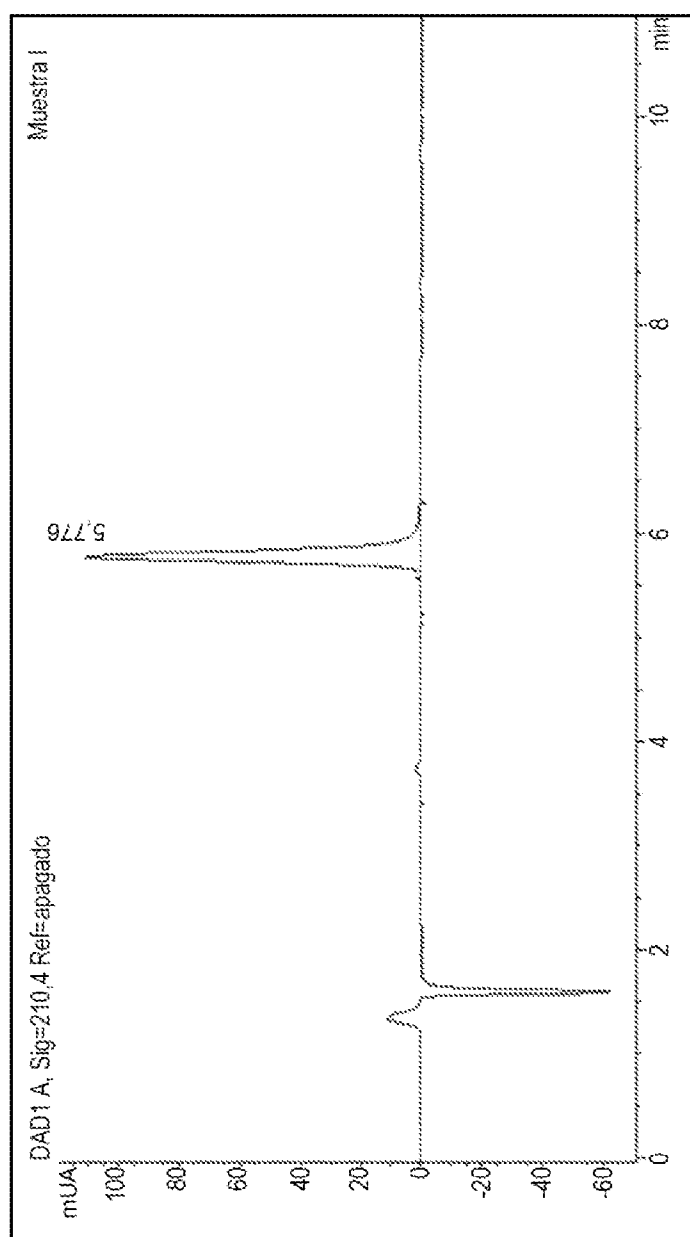


FIG. 9

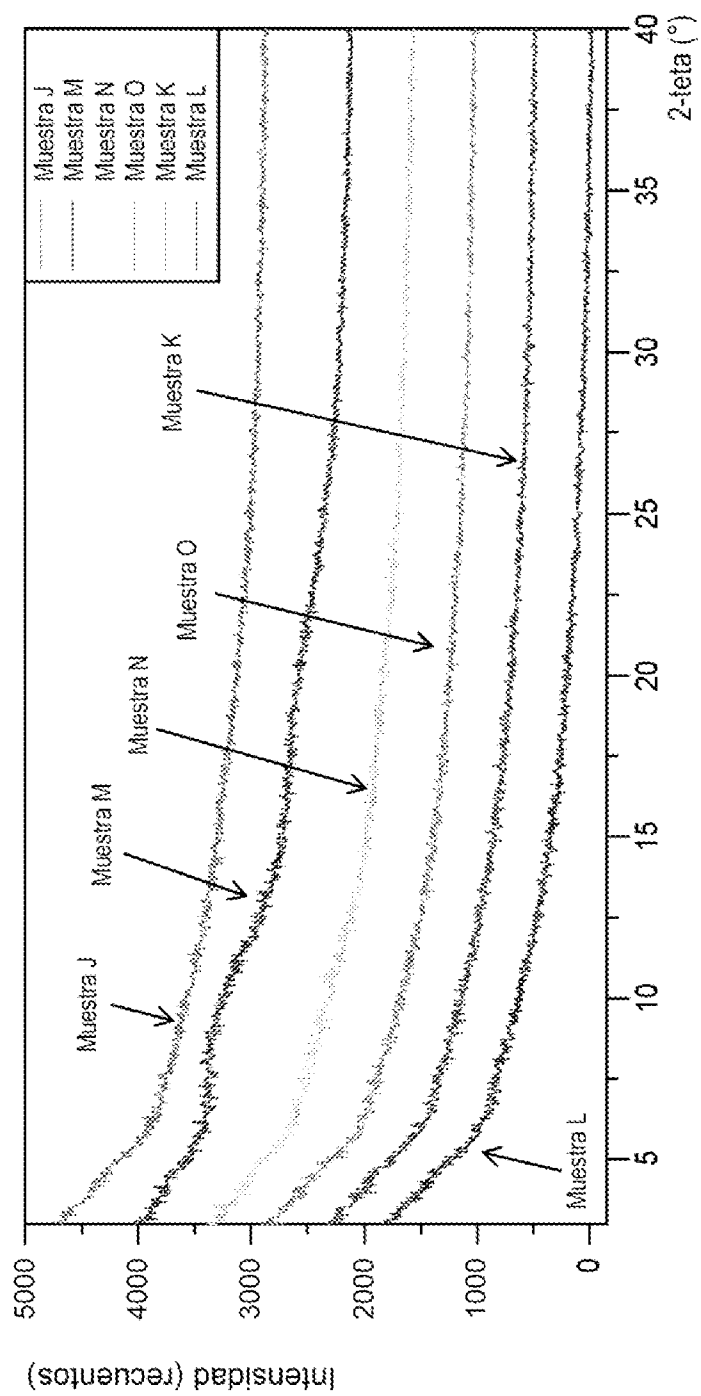


FIG. 10

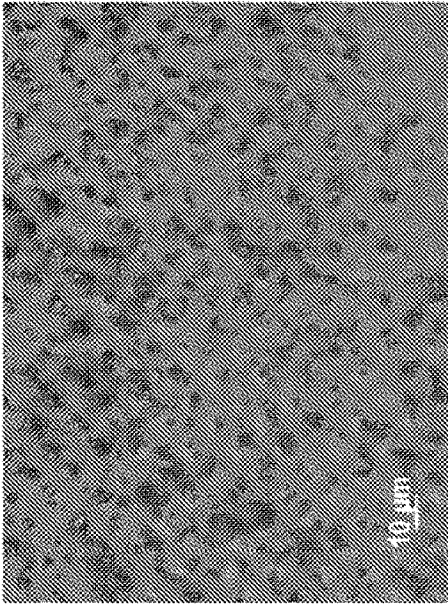


FIG. 11B

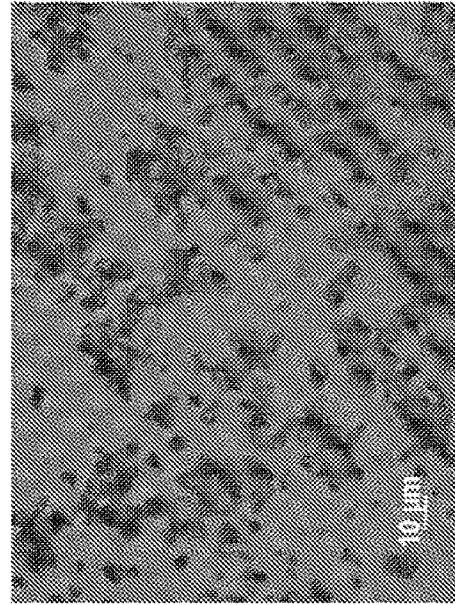


FIG. 11D

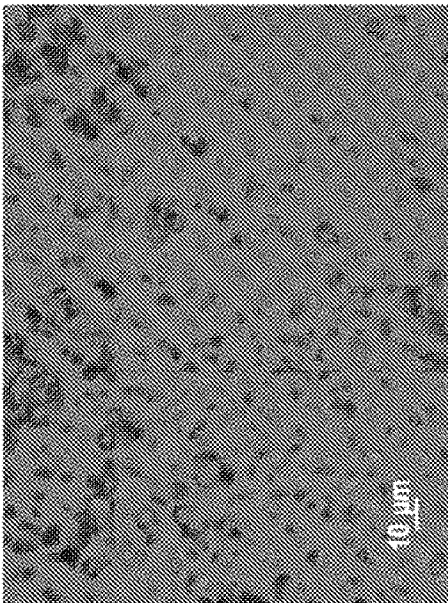


FIG. 11A

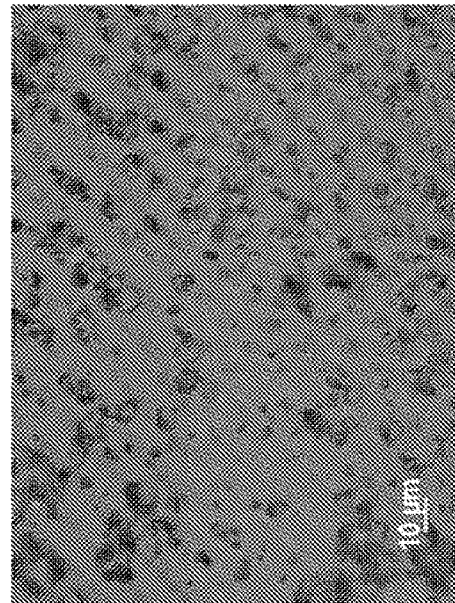


FIG. 11C

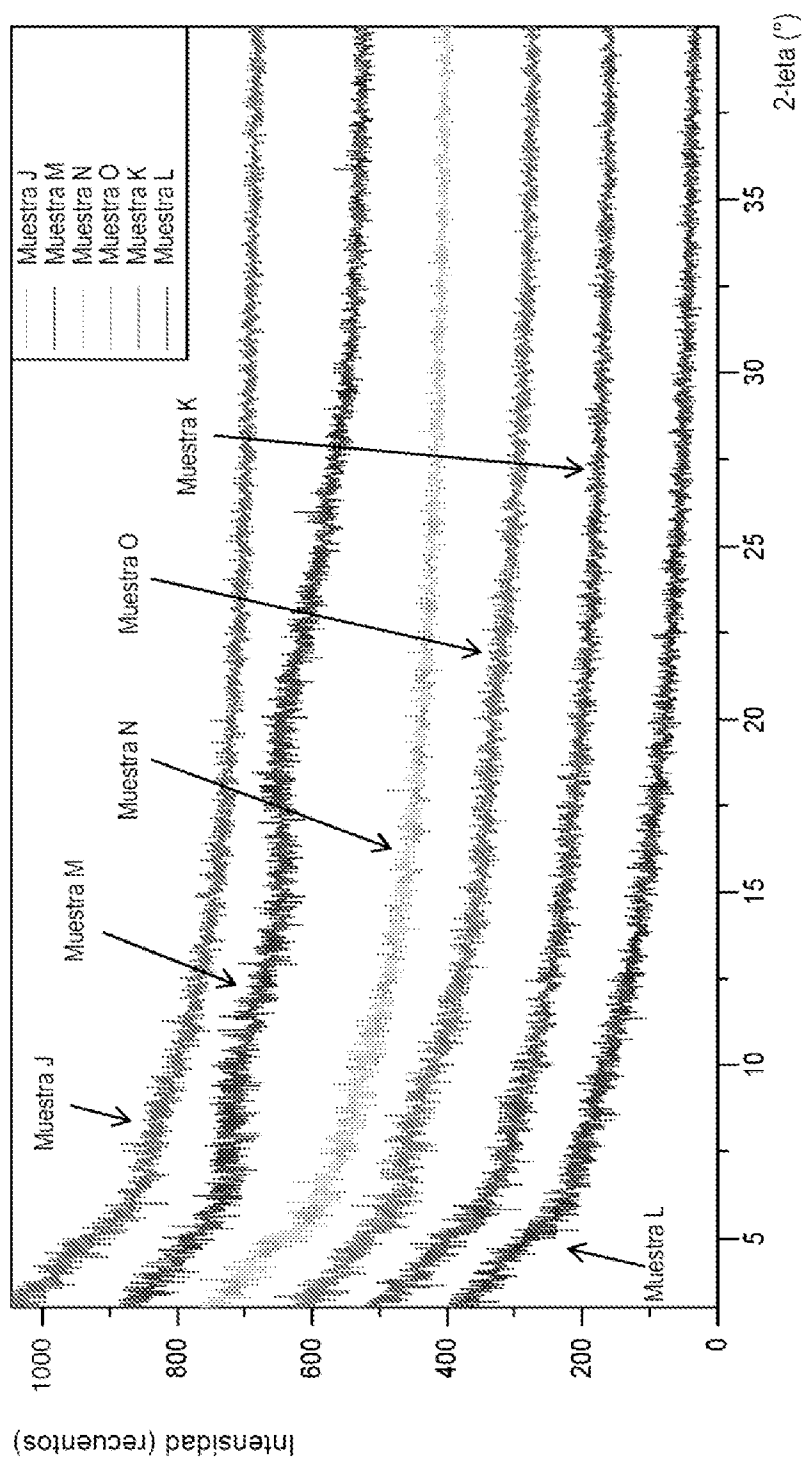


FIG. 12

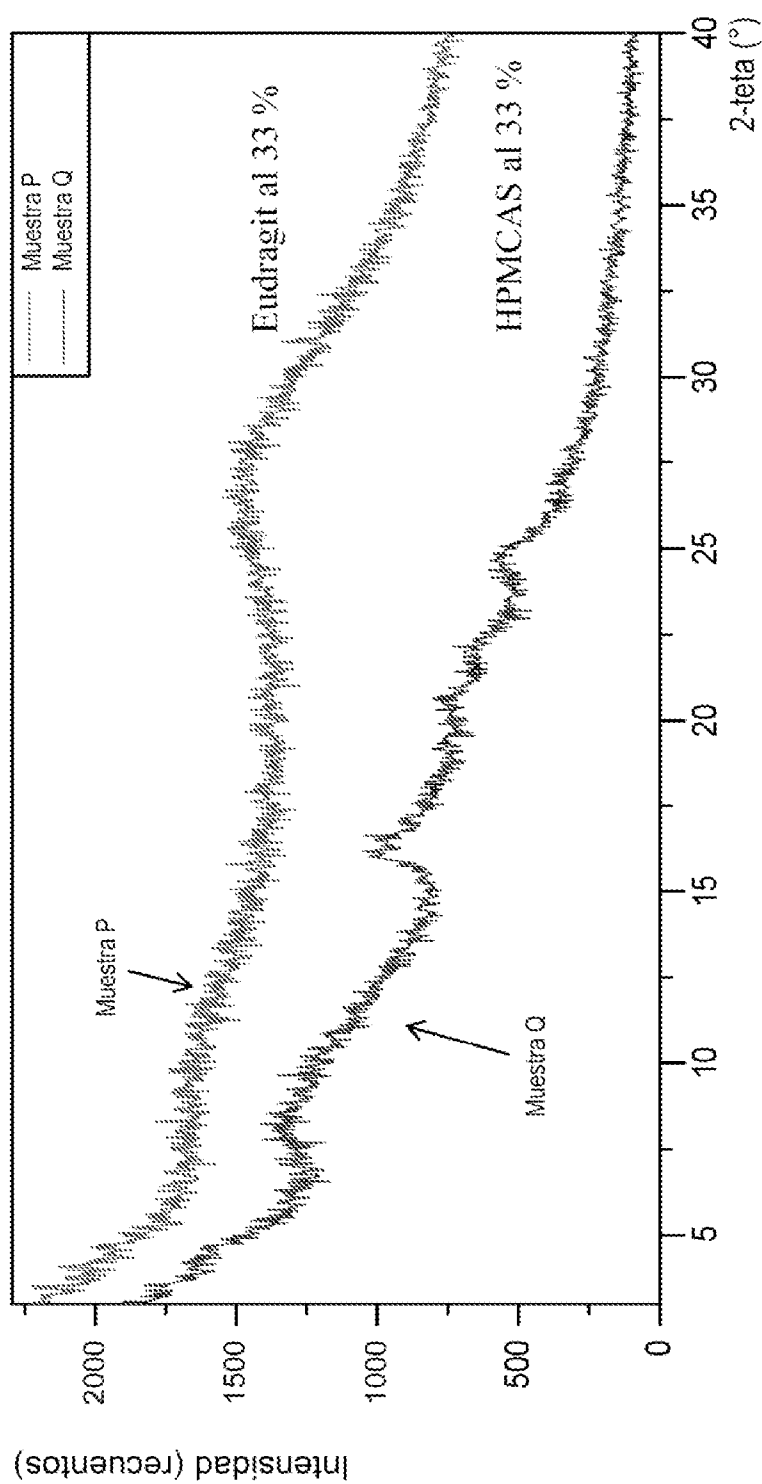


FIG. 13

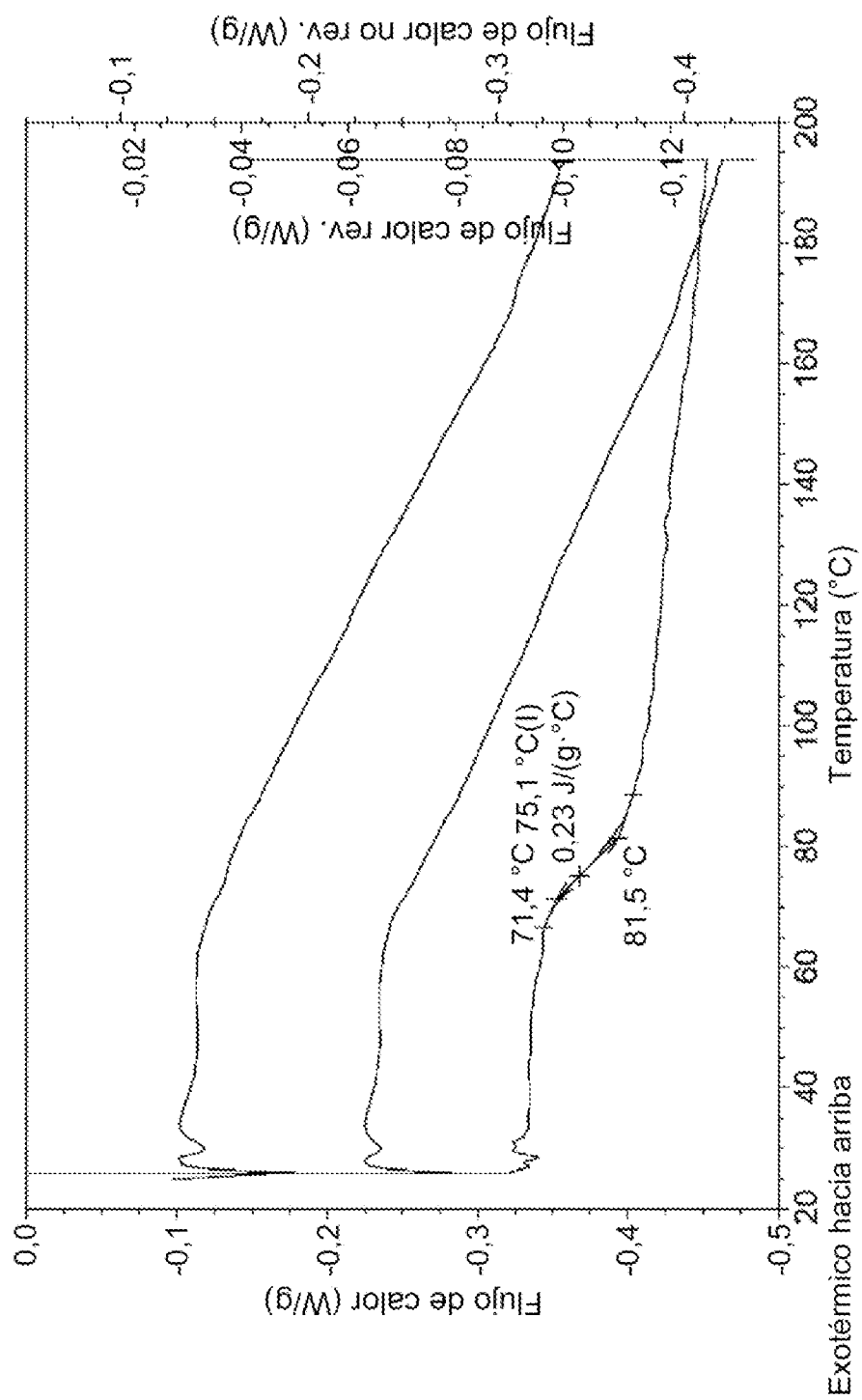


FIG. 14

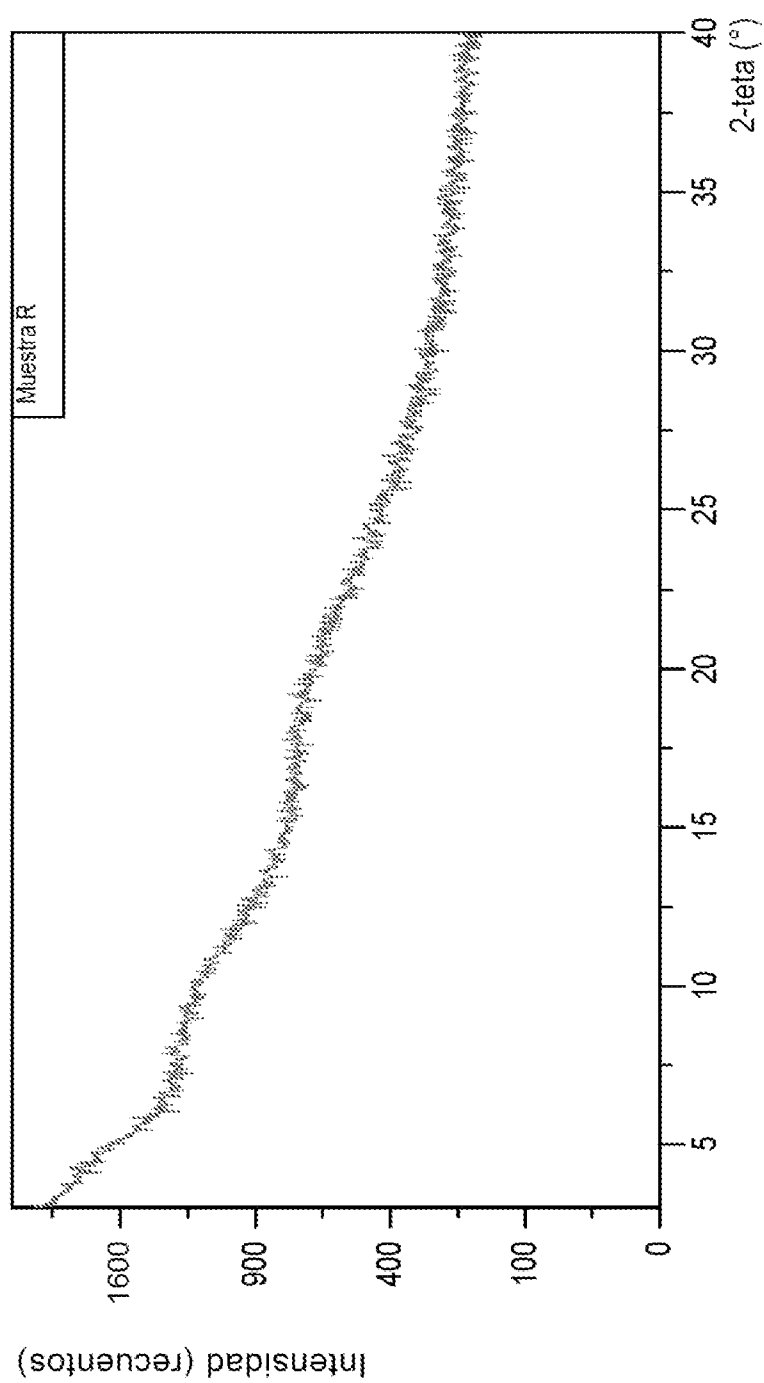


FIG. 15

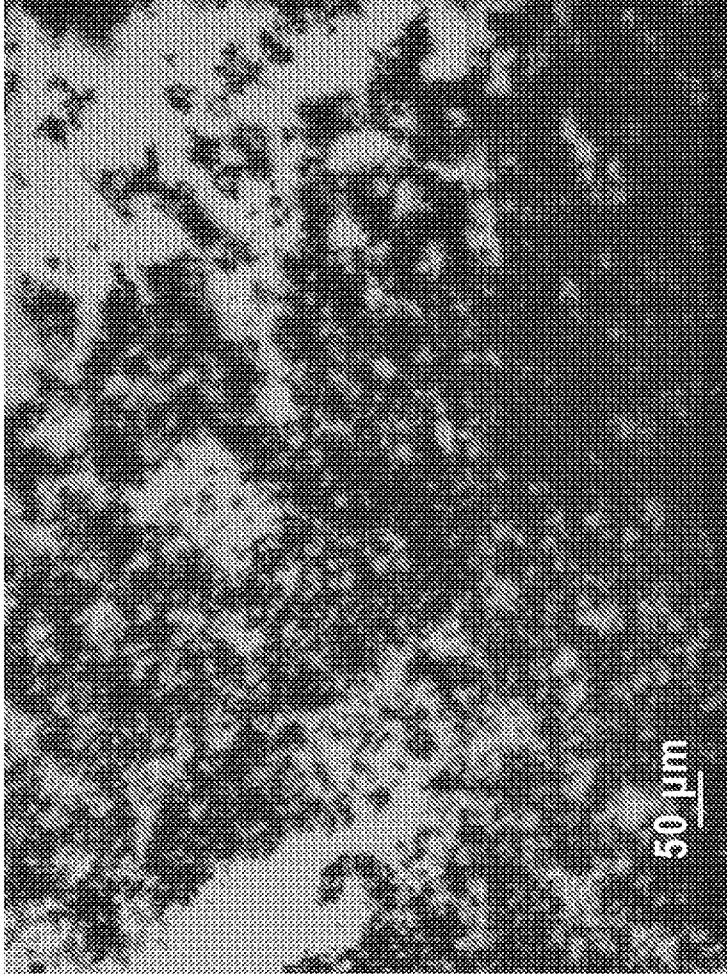


FIG. 16

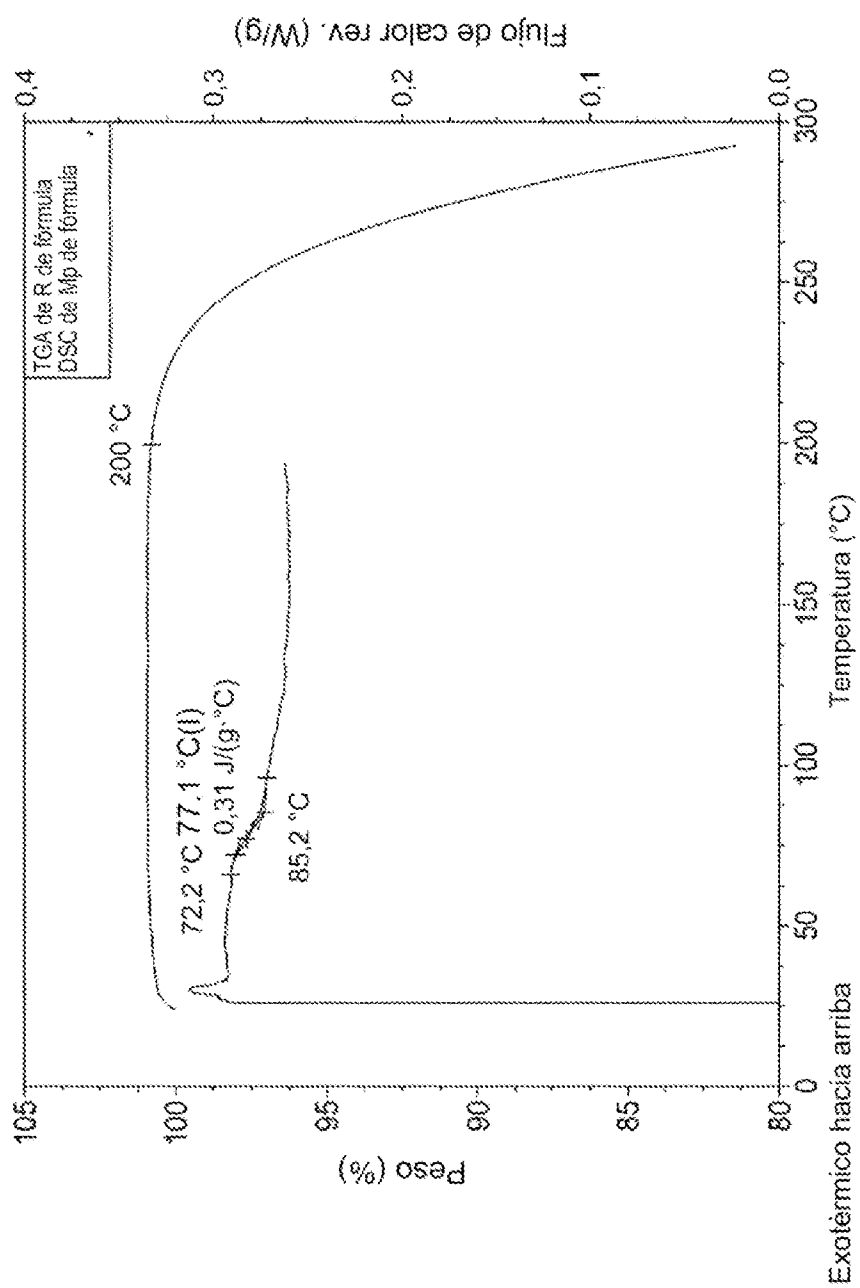


FIG. 17

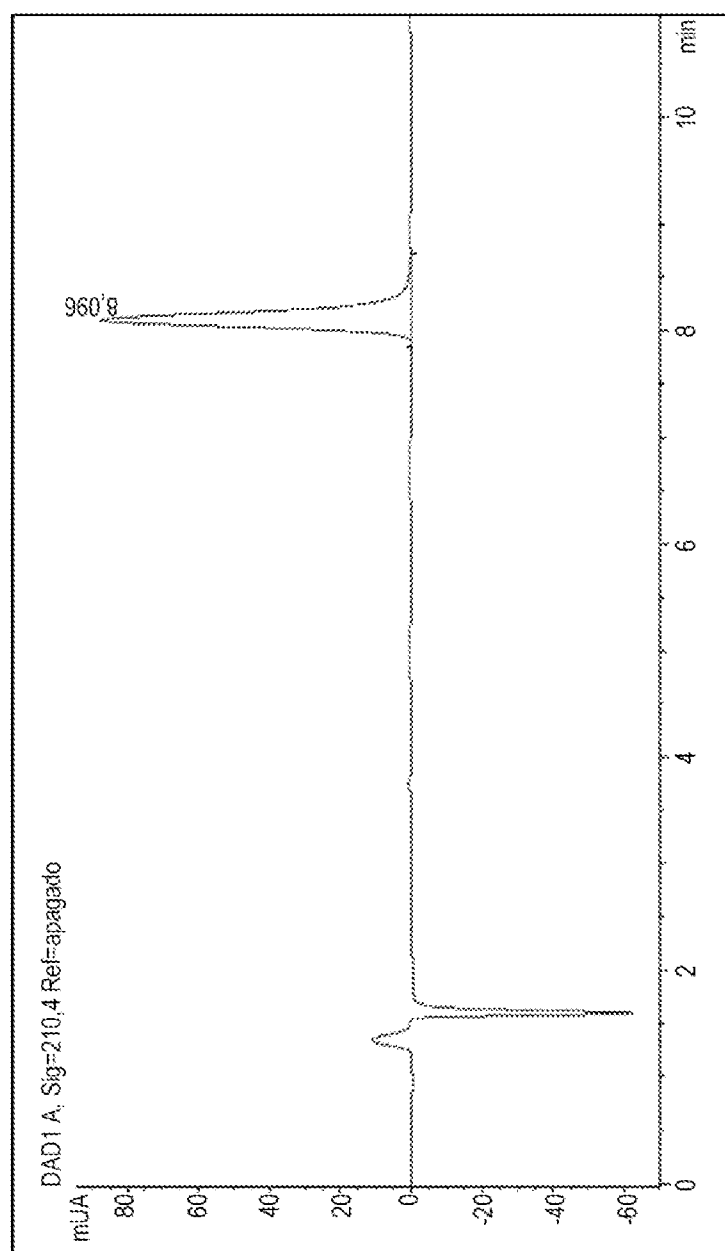


FIG. 18

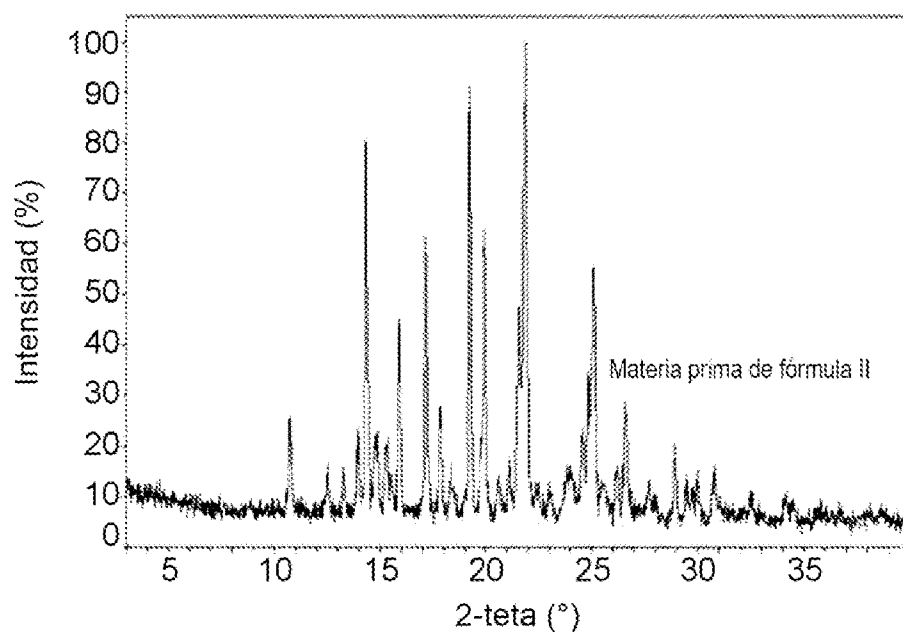


FIG. 19A

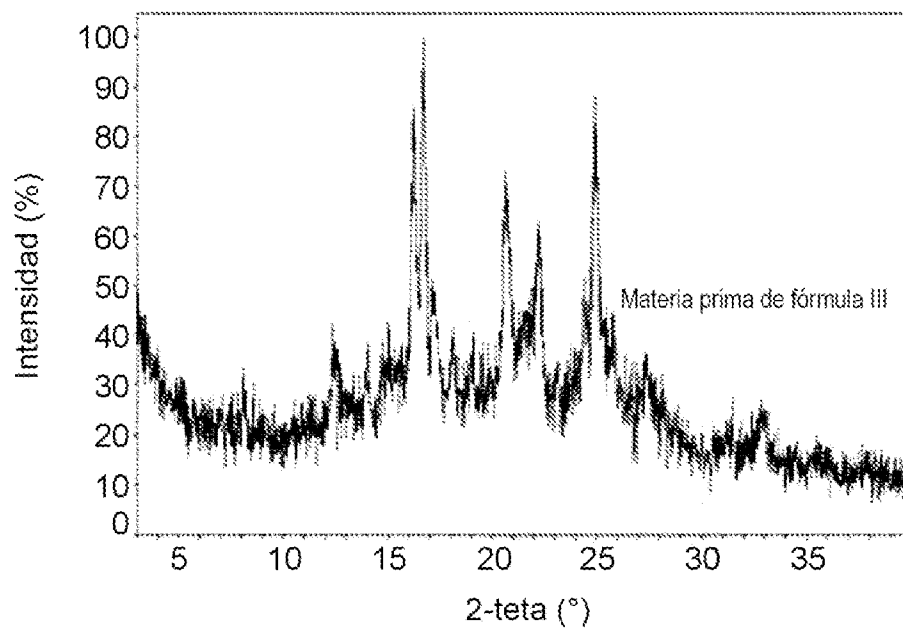


FIG. 19B

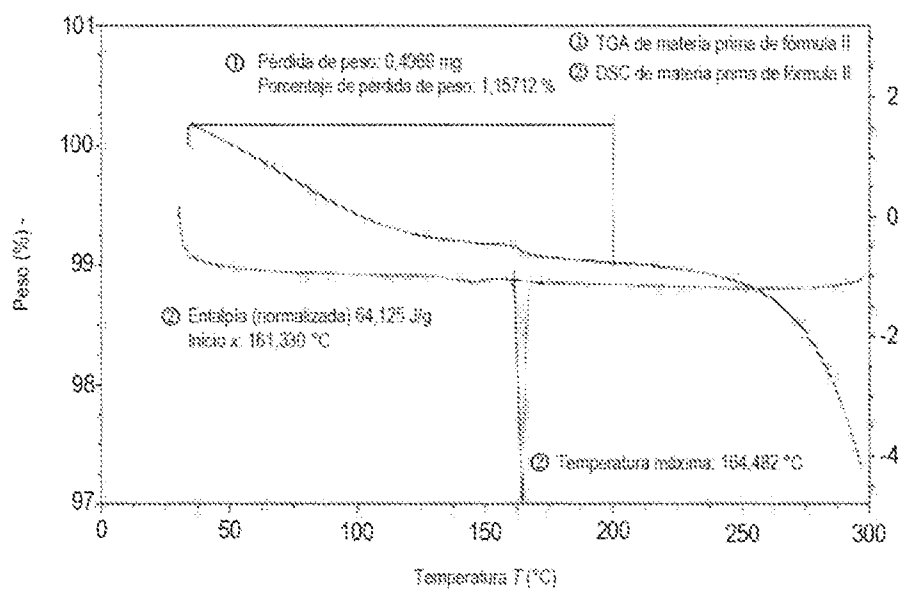


FIG. 20A

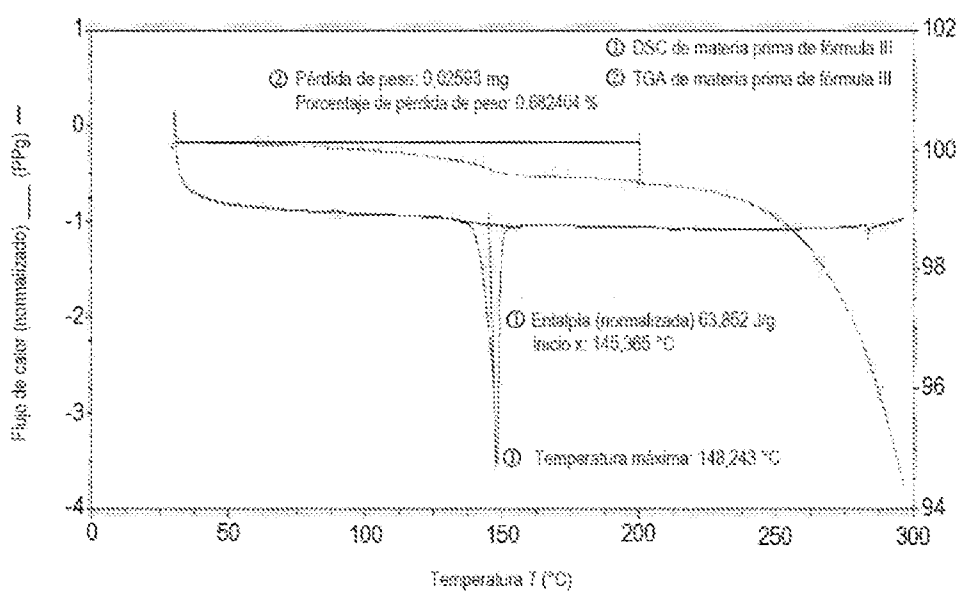


FIG. 20B

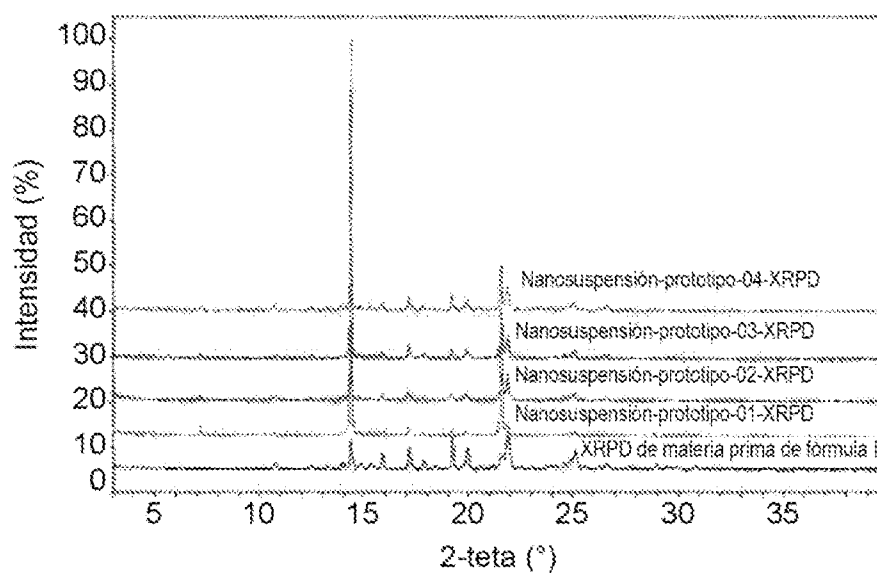


FIG. 21A

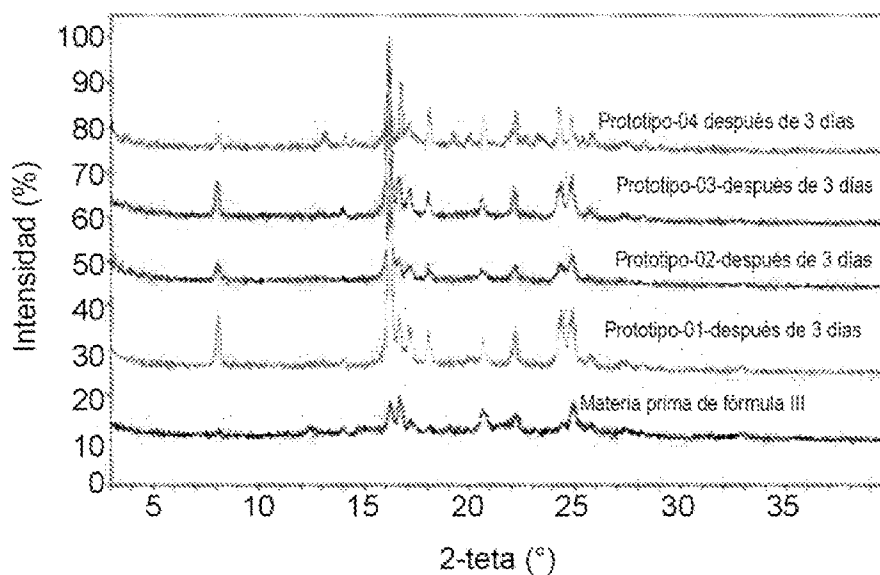


FIG. 21B

