

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 031**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2009 PCT/EP2009/056944**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09147238**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 09757619 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2299971**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden BIBW 2992**

30 Prioridad:

**06.06.2008 EP 08157800**  
**14.05.2009 EP 09160297**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.10.2016**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MESSERSCHMID, ROMAN y  
FRIEDL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 588 031 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

Formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden BIBW 2992

### CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente descripción se refiere, en un aspecto, a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la sustancia activa BIBW 2992 en forma de la sal dimaleato, proporcionando un perfil de disolución de liberación inmediata del producto farmacéutico.

10 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a productos intermedios compactados que consisten en la sal dimaleato de BIBW 2992 (abreviada aquí en lo que sigue BIBW 2992 MA<sub>2</sub>) de acuerdo con la reivindicación 1, a productos intermedios o mezclas finales de acuerdo con la reivindicación 3, así como a formulaciones orales sólidas listas para uso/ingesta de acuerdo con la reivindicación 5. La presente invención proporciona también un método para producir los productos intermedios compactados de acuerdo con la reivindicación 15.

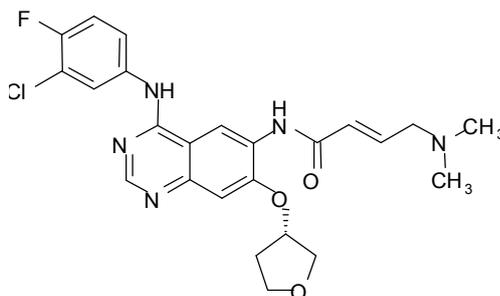
### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La velocidad y la medida a las que el ingrediente activo es absorbido a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en el sitio de acción se define como biodisponibilidad (Chen, M. L. et al., Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645–1648). Sin embargo, es raramente factible medir el fármaco en el sitio de acción. Por lo tanto, la biodisponibilidad se confirma en base a las concentraciones de fármaco en la circulación general. La exposición sistémica se determina midiendo las concentraciones del fármaco activo en la sangre o el plasma en numerosos instantes, tras la administración del fármaco y el cálculo del área bajo la curva de concentración– tiempo (AUC – siglas en inglés). Los perfiles del tiempo de la concentración en sangre/plasma se ven afectados por la dinámica de disolución, solubilidad, absorción, metabolismo, distribución y eliminación.

20 En principio, la absorción del fármaco a partir de una forma de dosificación oral sólida tras la administración puede depender de la disolución de la forma de dosificación oral sólida, lo que resulta de una serie de procesos simultáneos y sucesivos y de la permeabilidad a través de la pared del intestino del tracto gastrointestinal. Basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) de la sustancia farmacéutica, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción de concentraciones en plasma *in vivo* y, por lo tanto, la biodisponibilidad (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Agosto 1997).

30 En base a esta consideración general, se utilizan ensayos de disolución *in vitro* para formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata, tales como comprimidos y cápsulas, para fijar la calidad de un producto farmacéutico. Un producto de liberación inmediata permite que el ingrediente o resto activo se disuelva en el tracto gastrointestinal, sin provocar demora o prolongación alguna de la disolución o absorción del fármaco. Requisitos para el testado de disolución de productos de liberación inmediata están centrados en la Guía de Industria (CDER 1997) “Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms”, (CDER 1997) “Immediate release solid oral dosage forms – Scale up and Postapproval Changes”, ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products. Los métodos de ensayo de disolución más comúnmente empleados, que se describen en la Farmacopea Europea 6.3 (6ª edición), son el método de la cesta (Aparato 1) y el método de las paletas (Aparato 2). Los métodos descritos son simples, robustos, bien estandarizados y se utilizan en todo el mundo. Son lo suficientemente flexibles como para permitir el ensayo de disolución para una diversidad de productos farmacéuticos. Los siguientes parámetros que afectan al comportamiento en disolución pueden ser relevantes, por ejemplo, para seleccionar las condiciones de ensayo de disolución *in vitro* apropiadas para un producto oral sólido de liberación inmediata: aparato, velocidad de agitación, medio de disolución y temperatura.

45 BIBW 2992 se conoce como el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolína,



5 BIBW 2992 es un inhibidor dual potente y selectivo de las tirosina quinasas del receptor erbb1 (EGFR) y del receptor erBB2 (Her2/neu). Además, el BIBW 2992 se diseñó para que se uniera de forma covalente a EGFR y HER2 y, con ello, inactivara de forma irreversible la molécula del receptor a la cual se ha unido. Este compuesto, sales del mismo tales como el dimaleato de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> y su modificación cristalina, su preparación, así como formulaciones farmacéuticas que comprenden BIBW 2992 o una del mismo se describen en los documentos WO 02/50043 y WO 2005/037824.

BIBW 2992 BS mencionado aquí en lo que sigue significa el compuesto en forma de la base libre, idéntico a BIBW 2992, según se caracteriza por la fórmula anterior.

10 BIBW 2992 es adecuado para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades hipersecretoras de los pulmones y del tracto respiratorio, enfermedades del tracto gastrointestinal, el conducto biliar y la vesícula biliar. Indicaciones a tratar con BIBW 2992 y tratamientos de combinación se describen en los documentos WO 2007/054550 y WO 2007/054551.

*Aspectos generales del problema en el que se fundamenta la invención*

15 Además de la actividad farmacológica de un ingrediente farmacéutico activo (API - siglas en inglés), existe una diversidad de características físicas o físico-químicas de la sustancia activa, relevantes para la preparación de formas de dosificación orales sólidas, en forma de polvos orales, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, troscos o pastillas. Para conseguir características de formulación adecuadas, tales como análisis correcto, uniformidad de contenido y masa, estabilidad química y física del producto farmacéutico y una adecuada velocidad de disolución, también las características de los compuestos intermedios del producto han de ser adecuadas para un tratamiento robusto, rápido y de costes eficaces.

20 Sin ser restrictivos, ejemplos de estos parámetros relevantes para el tratamiento del agente activo (la sustancia farmacéutica) son

la estabilidad de la sustancia farmacéutica bajo diversas condiciones medioambientales que pueden influir, seriamente, sobre la estabilidad de la formulación farmacéutica final (el producto farmacéutico), y

25 características físicas de la sustancia farmacéutica tales como densidades aparentes (es decir, densidad de vertido y de colada) o factor de Hausner derivante (Tabla 1), morfología de las partículas, forma, la relación de longitud a anchura para agujas, distribución del tamaño, propiedades de carga electrostática y adhesivas de la superficie, que pueden variar debido a las condiciones de precipitación y de secado de la sustancia farmacéutica. Estas características pueden influir significativamente sobre los rasgos claves para el tratamiento de la sustancia farmacéutica para dar una formulación final, tal como capacidad de fluencia y compresibilidad.

**Tabla 1:** Factor de Hausner y correspondientes Propiedades de Flujo

Factor de Hausner	Propiedades de Flujo
1,05- 1,18	Excelentes
1,14- 1,19	Buenas
1,22- 1,27	Aceptables
1,30- 1,54	Malas
1,49- 1,61	Muy malas
> 1,67	Sin flujo

El factor de Hausner es la relación de volumen aparente a volumen compactado, calculado por la fórmula densidad aparente/densidad de colada. La densidad aparente se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (Farmacopea Europea, 4ª Ed.) como densidad de vertido. La densidad de colada se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (véase también Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], Editorial Chemie, 5ª Edición, página 148). El factor de Hausner es una medida de la capacidad de fluencia/compresibilidad de polvos y, de forma ideal, sería cercano a 1.

Estas características son importantes para impedir la segregación del API en la mezcla de polvos durante su movimiento, p. ej. en tuberías, tolva y alimentador de la prensa de comprimidos. Éstas aseguran un contenido en API, reproducible y uniforme, en un lote de producto farmacéutico, particularmente en formulaciones de baja dosis o procedimientos de compresión directa. Además, estas características influyen grandemente sobre parámetros tales como la capacidad de fluencia, compresibilidad, coherencia y lubricación de la sustancia farmacéutica o de mezclas de los mismos con excipientes y, así, pueden ser críticos para la capacidad de tratamiento en la producción automatizada.

Para la producción de comprimidos, es necesario el flujo libre de material en el troquel para asegurar una masa del comprimido y dureza del comprimido, adecuadas y reproducibles. El material también debe poseer un cierto grado de coherencia para mantener a la masa compacta para que no se desmenuce y se separe en la manipulación. Por último, el material debería tener un grado de lubricación con el fin de minimizar el rozamiento entre material, punzones y troqueles durante la formación de comprimidos y permitir la separación del comprimido. Con respecto a compactaciones a utilizar como formas de dosificación finales, también deben poseer un grado adecuado de dureza, capacidad de desintegración y velocidad y uniformidad.

Finalmente, las propiedades de la composición farmacéutica como tales contribuyen decisivamente en la biodisponibilidad del agente activo y, por lo tanto, en la eficacia del medicamento en el uso médico pretendido.

Con el fin de mejorar estas propiedades de la sustancia farmacéutica que son relevantes para la fabricación del compuesto activo para dar una formulación farmacéutica oral sólida que cumple los criterios/patrones definidos por las autoridades reguladoras y las necesidades específicas dadas por el perfil diana terapéutico (tal como una biodisponibilidad definida y un perfil farmacocinético) se pueden aplicar varios procedimientos físicos o físico-químicos, p. ej. recristalización, transformación en diferentes formas polimórficas, mezcla con varios excipientes o material auxiliar, desmenuzamiento con el fin de reducir el tamaño de las partículas hasta un nivel adecuado, o transformación de la sustancia farmacéutica en formas sólidas intermedias que se pueden tratar ulteriormente, tal como conversión de polvos en gránulos.

El desmenuzamiento, en su sentido más amplio, es el procedimiento mecánico de reducir el tamaño de las partículas o agregados y abarca una amplia diversidad de operaciones, que incluyen corte, picado, molienda, compresión, molienda, micronización y trituración. Los materiales se desmenuzan a menudo para mejorar la compresibilidad. La compresibilidad de materiales se ve fuertemente influenciada por el tamaño de las partículas o la superficie específica de la partícula.

Como tiene que evitarse la degradación y/o el carácter amorfo de la sustancia farmacéuticamente activa como un efecto secundario de la molienda (o micronización) en la medida de lo posible, a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es absolutamente esencial que la sustancia activa sea muy estable a lo largo del proceso de trituración. Sólo si esto se cumple es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de la sustancia activa de una manera reproducible.

También, el proceso de desmenuzamiento se ve influenciado por las propiedades del material tales como forma o punto de fusión. Materiales inadecuados en estos aspectos podrían bloquear la cámara de molienda durante el proceso de manera no rentable, interrumpiendo al mismo, lo que hace necesarias operaciones de limpieza.

La conversión de polvos en gránulos (una pequeña masa cohesiva constituida por una pluralidad de partículas de polvo) puede ser un enfoque adicional que cubre características físico-químicas inadecuadas del API que, con frecuencia, ofrecen un cierto número de ventajas que incluyen mejorar la uniformidad de la mezcla, mejorar la uniformidad del tamaño de las partículas, reducir los riesgos del polvo fino, permitir un flujo mejorado del producto, mejorar la densidad aparente uniforme, controlar la dureza de las partículas y mejorar la dispersabilidad. Los métodos de granulación más comúnmente empleados son granulación en húmedo, granulación en seco y granulación en masa fundida caliente.

En la granulación en húmedo, una solución de aglutinante líquida se combina con un lecho de polvos mixtos para formar una masa de las partículas para formar gránulos. La masa húmeda se tamiza a continuación, se seca y se muele al tamaño deseado. La masa también se puede tamizar en seco, lubricar y comprimir o extrudir a través de un tamiz perforado y después secar. En el secado es a menudo deseable mantener una cantidad residual de humedad en la granulación con el fin de mantener un estado hidratado y reducir las cargas eléctricas estáticas en las partículas. El contenido en humedad de la granulación debería ser uniforme. La granulación en húmedo adolece de

un cierto número de desventajas. Una desventaja importante es el número de etapas separadas implicadas, así como el tiempo y el trabajo necesarios para llevar a cabo el procedimiento. Además, el uso de disolventes acuosos está limitado por la estabilidad del producto a granular. Las preocupaciones de una explosión y las regulaciones medioambientales pueden limitar el uso de determinados disolventes orgánicos.

5 La granulación en seco se puede utilizar si los materiales tienen suficientes propiedades de unión inherente o cohesivas para formar gránulos. La granulación en seco se refiere al proceso de granular sin el uso de líquidos. Con el fin de que un material sea granulado en seco, al menos uno de sus constituyentes, ya sea el ingrediente activo o un diluyente, debe tener propiedades cohesivas. La granulación en seco se puede realizar mediante un procedimiento conocido como "aglutinación". En la "aglutinación" el material a granular se convierte primero en una gran masa comprimida o "slug", típicamente por medio de una prensa para comprimidos, utilizando grandes herramientas de cara plana (un ejemplo de una prensa lineal se ilustra en la pat. de EE.UU. nº 4.880.373). Se puede formar una masa comprimida bastante densa, permitiendo que durante tiempo suficiente escape aire del material a compactar. Después, las masas comprimidas se desmenuzan a través de un tamiz de malla deseada manual o automáticamente tal como, por ejemplo, por medio de un molino desmenuzador. La formación de gránulos mediante "aglutinación" se conoce también como precompresión. Cuando se producen comprimidos a partir del material aglutinado granulado, al procedimiento se le denomina el "método de doble compresión."

10 La granulación en seco también se puede realizar utilizando un "compactador de rodillos". En un compactador de rodillos, las partículas de material se consolidan y densifican haciendo pasar el material entre dos rodillos a alta presión. El material densificado procedente de un compactador de rodillos se reduce luego a un tamaño de gránulos uniforme mediante molienda. Los gránulos uniformes se pueden luego mezclar con otras sustancias, tal como un lubricante, para formar comprimidos a partir del material (tal como, por ejemplo, por medio de una máquina formadora de comprimidos rotatoria). Además del uso farmacéutico, la compactación por rodillos se utiliza en otras industrias, tales como la industria alimentaria, la industria cebadora de animales y la industria de los fertilizantes.

15 La granulación en seco del API con excipientes, predominantemente aglutinantes tales como azúcares, materiales inorgánicos, tales como hidrógeno-fosfato de calcio, celulosa o sus derivados, puede ser un método de granulación eficaz y útil. En especial, cuando el API es susceptible a la humedad y la estabilidad del producto final puede verse afectada por técnicas de granulación en húmedo.

20 Sin embargo, también alberga desafíos, dado que la compresibilidad de los gránulos obtenidos disminuye para una segunda etapa de compactación para formar comprimidos. Como resultado de la compresión de polvos granulados secos en comprimidos, se alcanza una menor dureza del comprimido y una desintegración retardada, principalmente mediante reducción de la porosidad del sistema. Si la porosidad es demasiado baja, no se puede canalizar agua en el núcleo del comprimido que sustente la desintegración. Por lo tanto, a menudo sólo partes de los excipientes empleados se añaden en la etapa de granulación en seco para asegurar una dureza y una velocidad de desintegración adecuadas del comprimido.

25 La compactación por rodillos, en calidad de procedimiento de granulación en seco más común, es capaz de manipular una gran cantidad de material en un corto periodo de tiempo. En calidad de un subtipo especial, la aglomeración utiliza rodillos de compactación especialmente diseñados, los cuales dividen el polvo compactado en trozos (briquetas). La granulación en seco mediante "aglutinación" puede ser lenta, ineficaz y muchas veces requiere de varios intentos en una formulación con éxito para asegurar el flujo de material. Para la granulación en seco, la fuerza de compactación en distribución amplia y uniforme es esencial en relación con la uniformidad de la porosidad de los gránulos para asegurar una dureza y desintegración uniformes del producto final.

30 La granulación en masa fundida es un proceso mediante el cual se aglomeran polvos con ayuda de un aglutinante, ya sea en un estado fundido o en un estado sólido que se funde durante el proceso. El aparato de elección es un mezclador de alta cizalladura, en el que la temperatura de un polvo se puede elevar por encima del punto de fusión de un aglutinante fundible ya sea mediante una envolvente calefactora o mediante fuerzas de rozamiento generadas por las cuchillas propulsoras. La determinación del punto final de la granulación en relación con la temperatura es crucial para la granulación en masa fundida. Por lo tanto, el proceso es difícil de controlar. Además, a menudo la masa de granulación se adhiere a las paredes del cuenco del granulador, generando una masa no uniforme en relación con la distribución de los componentes, uniformidad de contenido del API y distribución del tamaño de partículas.

35 El documento EP 0 241 126 A1 describe una composición farmacéutica que comprende gránulos que consisten en un agregado de cristales de ibuprofeno, proporcionando mejores propiedades de flujo que el ibuprofeno cristalino a granel. La composición se produce mediante compactación de ibuprofeno cristalino para formar un agregado granular que no contiene excipientes. Los procesos utilizados para la compactación incluyen compactación entre rodillos, extrusión o compactación en un cuenco de granulación.

40 El documento EP 0 172 014 A1 describe una composición farmacéutica en forma granular, adecuada para un tratamiento ulterior, que comprende 85 a 99% en peso de ibuprofeno, 15-1 % en peso de croscarmelosa sódica y,

opcionalmente, 0,4 a 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal en calidad de excipientes, preparada al hacer pasar la mezcla a través de un compactador de rodillos o una operación de aglutinación y tamizar la composición compactada o aglutinada a través de un tamiz vibratorio o una serie de tamices vibratorios.

5 El documento WO2007/054550 A1 describe un producto intermedio compactado en forma de un granulado, siendo el ingrediente activo preferible dimaleato de BIBW 2992, junto con excipientes adicionales, obtenido mediante compactación por rodillos.

*Aspectos específicos del problema en el que se fundamenta la invención*

10 BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, según se describe en el documento WO 2005/037824, muestra las siguientes propiedades físico-químicas desafiantes, relevantes para la capacidad de procesamiento en la preparación de una forma de dosificación oral sólida:

- susceptibilidad frente a la humedad, que afecta a la estabilidad química del API y que conduce a una disminución del principio activo y a un incremento de la contaminación con productos de degradación hidrolíticos;
- forma de aguja del ingrediente activo precipitado, que determina
  - 15 – una alta variación de su baja densidad de vertido debido a la disposición aleatoria y la longitud de las agujas,
  - deficientes propiedades de flujo, debidas a una resistencia incrementada de las agujas a alinearse en la dirección de flujo,
  - 20 – rematado o estratificación de los comprimidos durante un proceso de compresión directa, debido al atrapamiento de demasiado aire en el interior de la mezcla final,
  - baja compresibilidad, también en combinación con excipientes adicionales, tales como aglutinantes o cargas que conducen a gránulos mecánicamente débiles en un proceso de granulación en seco con subsiguiente tendencia de segregación del API durante la formación de comprimidos debido a un desmenuzamiento de estos gránulos, y
  - 25 – propiedades adhesivas del API sobre superficies, debido a una carga electrostática incrementada que conducen a una reducción selectiva de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en una mezcla de polvos durante el procesamiento y, por lo tanto, a una falta de API en los comprimidos producidos, que se manifestaría en un valor de ensayo inadecuado.

30 BIBW 2992 MA<sub>2</sub> precipitado exhibe una variabilidad aleatoria de sus densidades de vertido. Éstas oscilan entre 0,12 y 0,40 g/mL, provocadas por diferentes longitudes de las agujas (Tabla 2).

Tabla 2: Variabilidad de lote a lote de las densidades aparentes de BIBW 2992 MA2 no molido

Lote nº	Densidad de vertido ( $\rho_P$ ) [g/mL]	Densidad de colada ( $\rho_T$ ) [g/mL]	Factor de Hausner ( $\rho_T/\rho_P$ )
0	0,23	0,28	1,20
1	0,12	0,16	1,33
2	0,40	0,43	1,08
3	0,31	0,39	1,26

35 Una variación de más del 100% es inaceptable para un procedimiento de fabricación robusto. Especialmente en formulaciones que contienen cantidades de API mayores que 10%, predomina el efecto sobre una compresión directa por la falta de dilución que equilibraría o cubriría las propiedades físico-químicas desfavorables de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, según se explica en lo que sigue:

Polvo de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, según se obtiene, tiene una deficiente capacidad de fluencia cuando se utiliza en un procedimiento de formación directa de comprimidos. Esto requiere una reducción sustancial de la velocidad de formación de comprimidos estándar y provoca una alta variación de la fuerza de compactación y de la masa del comprimido debido a un llenado incompleto de los troqueles. Dado que el polvo es muy voluminoso, no se pueden alcanzar la masa diana del comprimido y una dureza aceptable del comprimido. Además de ello, las altas fuerzas de compactación aplicadas en el proceso de formación de comprimidos conduce a un rematado, mientras que las bajas fuerzas de compactación conducen a la pegajosidad de los comprimidos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en una forma en polvo sólida, adecuada para el tratamiento ulterior en formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral a escala comercial, que cumpla los estrictos requisitos impuestos a las composiciones farmacéuticas. Esto se ha de conseguir, independientemente de las densidades aparentes iniciales, según se ha comentado arriba.

Fracasaron varios enfoques para mejorar las propiedades de la sustancia farmacéutica BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, relevantes para la capacidad de tratamiento a escala de producción, es decir, para transformar la sustancia farmacéutica en una forma adecuada para la fabricación de una composición farmacéutica oral sólida, p. ej. experimentos de recristalización no proporcionaron BIBW 2992 MA<sub>2</sub> que cumpliera las propiedades requeridas.

Para los ingredientes activos precipitados con las propiedades físico-químicas exhibidas se aplican, habitualmente, diversas técnicas de granulación. La granulación en húmedo no era adecuada, dado que el API sufrió una descomposición hidrolítica y una reacción de degradación adicional durante el tratamiento.

Experimentos con API precipitado utilizando un tratamiento de granulación en seco proporcionó un producto que variaba en la densidad de vertido con una estabilidad física deficiente de los gránulos. Como resultado de ello, el API no formó una unión persistente con los otros excipientes y se separó durante el tratamiento adicional. Por lo tanto, las agujas de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> ascendían durante el movimiento en la mezcla, conduciendo a una mezcla no uniforme. Por lo tanto, el contenido de los primeros comprimidos producidos era demasiado bajo, mientras que los comprimidos contenían, al final, un exceso de API. En resumen, la uniformidad del contenido de API en el lote era inadecuada. Además, la desintegración y la dureza de los comprimidos obtenidos a partir del API granulado en seco era insatisfactoria, debido a la compactación por dos veces de la mezcla.

Mientras que experimentos con API molido, aplicando la granulación en seco, proporcionaban gránulos estables con una excelente unidad de contenido y un producto que no contenía cristales en forma de aguja en la mezcla final, la desintegración de los comprimidos obtenidos se prolongaba de manera insatisfactoria debido a la superficie específica incrementada del API soluble. Inconvenientes adicionales eran una elevada cantidad de componentes finos en los gránulos que conducían a una variación de la fuerza de compresión.

La granulación en masa fundida caliente con API precipitado proporcionaba también gránulos estables con una excelente uniformidad del contenido y un producto que no contenía cristales en forma de aguja en la mezcla final, no obstante, los inconvenientes de este enfoque eran la variación de la fuerza de compresión necesaria para formar comprimidos de los gránulos, una variación de la densidad de vertido del producto y una tendencia a formar adherencias en la pared en el interior del cuenco de granulación del mezclador.

Los resultados resumidos aquí en lo que antecede demuestran que, prácticamente, no era posible asegurar un proceso robusto y una calidad constante del producto fármaco para las diversas características físico-químicas de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, empleando simplemente, de forma rutinaria, técnicas estándares del estado conocido de la técnica.

#### BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto, el objetivo de la presente descripción es obtener una forma de dosificación farmacéutica para la sustancia farmacéutica anterior que cumpla los requisitos de biodisponibilidad adecuados para el intervalo de dosificación diana deseado y que se caracteriza, además, por un intervalo de perfil de liberación inmediato específico que proporciona un perfil de concentración-tiempo en el plasma apropiado del principio activo. Una característica de perfil de liberación específico de este tipo no es conocido de la técnica anterior para esta sustancia farmacéutica.

Un primer objeto es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> que proporciona un perfil de disolución de liberación inmediata a lo largo de todo el intervalo de pH fisiológicamente relevante de pH 1 – 6,8 y agua (900 mL de medio de disolución, 50/75 rpm de velocidad de agitación y una temperatura de 37°C). Las características de disolución cumplen con los criterios de aceptación recomendados para formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata de no menos de 85% (Q = 80%) disueltas en el espacio de 60 minutos o menos (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), agosto 1997). Preferiblemente, no menos de 85% (Q = 80%) de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> (sal del API), se disuelve en el espacio de 30 minutos o menos, más preferiblemente en el espacio de 15 minutos.

Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior que, bajo las condiciones anteriores, exhibe perfiles de disolución *in vitro* independientes de una concentración de dosificación de 1 a 160 mg de la sustancia activa, preferiblemente dentro de un intervalo de una concentración de dosificación de 5 a 100 mg, o, de forma más preferida, dentro de un intervalo de una concentración de dosificación de 5 a 50 mg.

- 5 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario ( $C_{max,ss}$ ) aumenta de una manera proporcional a la dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

- 10 Cualesquiera intervalos proporcionados en relación con la presente invención pretenden incluir los valores límites, p. ej. un intervalo definido como "entre 10 y 160 mg" incluye los valores límites inferior y superior de 10 y 160 mg.

- 15 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima, normalizada en la dosis, del analito/sustancia activa en el plasma a estado estacionario ( $C_{max,ss,norm}$ ) es similar para diferentes dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

- 20 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que el área en la curva de concentración de plasma-tiempo del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación  $\tau$  ( $AUC_{\tau,ss}$ ) aumenta de una manera proporcional a la dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

- 25 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que el área normalizada en la dosis en la curva de concentración de plasma-tiempo del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación  $\tau$  ( $AUC_{\tau,ss}$ ) es similar para diferentes dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, preferiblemente entre 10 y 100 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata, caracterizado porque alcanza una concentración máxima en el plasma de pacientes de cáncer entre 0,75 y 7 horas, preferiblemente con un valor mediano entre 1 y 6 horas después de dosis sencilla, así como en estado estacionario.

- 30 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 100 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 15 y 35 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 20 mg de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo  
35 mínimo 14 días.

- 40 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 30 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 30 mg de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

- 45 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 40 mg de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

- 50 Un objeto adicional es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA<sub>2</sub> la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 35 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 50 mg de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

- 55 Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior, que es una forma de dosificación administrable por vía oral.

Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior, que está en forma de un comprimido, cápsula, nódulos, polvo o gránulos.

Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para uso como un medicamento.

5 Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

Un objeto adicional es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas.

Un objeto adicional es el uso de la forma de dosificación farmacéutica anterior, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas.

10 Un objeto adicional es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas, caracterizado porque una cantidad eficaz de la forma de dosificación farmacéutica antes definida se administra por vía oral a un paciente una o varias veces al día.

15 De acuerdo con un aspecto, la presente invención está dirigida a un producto intermedio de acuerdo con la reivindicación 1, para ajustar y equilibrar sus propiedades a granel y, por lo tanto, asegurar su idoneidad para su tratamiento ulterior para dar una forma de dosificación acabada.

Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a mezclas intermedias y finales, preparadas a partir de dicho producto intermedio compactado, adecuado para el tratamiento ulterior en la preparación de formas de dosificación orales sólidas.

20 Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a formulaciones orales sólidas, hechas a partir de dicho producto intermedio compactado o a partir de dichas mezclas intermedias o a partir de dichas mezclas finales, listas para su uso/ingesta, p. ej. formulaciones de cápsulas y comprimidos, tales como comprimidos no revestidos o comprimidos revestidos con película, preparados por compresión directa.

25 Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a métodos para producir los productos intermedios compactados. Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a métodos para producir mezclas intermedias y formulaciones orales sólidas mencionadas antes en esta memoria.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

##### **Características de disolución y propiedades farmacocinéticas**

30 En lo que sigue se describen ensayos de disolución para realizar una comparación *in vitro* de cuatro concentraciones de dosificación (20, 30, 40, 50 mg) de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, descritos en los Ejemplos (Tabla 4) utilizando el Aparato 2 (paletas) de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2:

Instrumento:	Aparato 2 (paletas)
Velocidad de las paletas	50/75 rpm
Medio de disolución:	tampón fosfato 0,05 M pH 6,8
	tampón Mc Ilvaine pH 4,0
	HCl 0,1 M pH 1
	agua (50 rpm)
Volumen:	900 ml
Instantes de muestreo:	5, 10, 15, 20, 30 min
Número de comprimidos (n):	12 por concentración de dosis

40 La medición de la concentración en los recipientes de disolución se realizó con HPLC-UV.

45 Los perfiles de disolución obtenidos con las concentraciones de dosificación de 20, 30, 40 y 50 mg de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> de acuerdo con la invención a pH 1,0, 4,0, 6,8 y agua, respectivamente, se muestran en las Figuras 6 - 9. Los valores medios obtenidos para una muestra de 12 comprimidos revestidos con película por lote y las columnas de error y representan los intervalos de confianza al 95% calculados. Como se puede ver por las Figuras 6 - 8 las cuatro concentraciones de dosificación disolvían más del 85% al cabo de 15

minutos. Por lo tanto, se considera que las cuatro concentraciones de dosificación de la formulación son equivalentes. Basado en un comportamiento de disolución *in vitro* rápido similar de las cuatro concentraciones de dosificación (20, 30, 40, 50 mg) de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> es de esperar un comportamiento *in vivo* equivalente.

5 En cuatro estudios de Fase I en pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados se analizaron las características farmacocinéticas (PK – siglas en inglés) de BIBW 2992. Representativo para todos los estudios y todos los grupos de dosis testados (10 a 100 mg), se describe con mayor detalle el grupo de dosis de 40 mg de un ensayo. En la Figura 10 se exhiben los perfiles de concentración en plasma- tiempo individuales y de media geométrica (gMedia) de BIBW 2992 tras la administración de 40 mg el día 27 (administración una vez diaria) del Periodo de Tratamiento 1 (primeros 28 días de tratamiento). Las concentraciones en plasma de BIBW 2992 aumentaban tras la administración por vía oral con concentraciones pico en el plasma en su mayor parte en torno a 2-5 horas después de la dosificación. Las concentraciones en plasma disminuían en el espacio de las siguientes horas (hasta 9 h después de la dosificación), exhibiendo una primera fase de disposición. Se observó una segunda fase de disposición en el intervalo de tiempo de 9 h a 24 h post dosis. Basado en estos datos, BIBW 2992 exhibía al menos cinéticas de disposición biexponenciales.

La Figura 10 muestra una alta variabilidad inter-individual de las concentraciones en plasma de los pacientes individuales (n = 17) del grupo de dosis de 40 mg. La variabilidad (gCV = coeficiente geométrico de variación) de las concentraciones en plasma de la sustancia activa a diferentes instantes era 109 - 159 % hasta 9 horas tras la administración del fármaco, pero de 66,9 a 72,9 % en instantes posteriores (24 horas tras la administración del fármaco).

En cuatro ensayos de Fase I en pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados con monoterapia con BIBW 2992, así como en un ensayo de terapia con BIBW 2992 junto con docetaxel no se observó, mediante inspección visual, signo alguno de desviación a partir de un incremento proporcional de la dosis en AUC y C<sub>max</sub> de la sustancia activa ni después de una dosis simple ni en el estado estacionario para una dosificación de una vez al día. Como consecuencia de ello, en pacientes de cáncer C<sub>max,ss</sub> gMedia y AUC<sub>τ,ss</sub> de la sustancia activa aumentaban de una manera proporcional a la dosis tras una dosis sencilla y en estado estacionario, para una dosificación qd (una vez al día). En las Figuras 11 y 12 se exhiben valores representativos de todos los valores C<sub>max</sub> así como de AUC a partir de los cuatro ensayos de monoterapia en fase I, los respectivos parámetros PK en estado estacionario. En las Figuras 13 y 14 se exhiben valores representativos de todos los valores C<sub>max</sub> así como de AUC a partir del ensayo de combinación en fase I de BIBW 2992 junto con docetaxel, los respectivos parámetros PK de BIBW 2992. No hubo ninguna desviación de la proporcionalidad de dosis observada para concentraciones en plasma del fármaco medidas antes de la administración del fármaco en estado estacionario (C<sub>pre,ss</sub>) en pacientes de cáncer en diversos ensayos clínicos, observada a través de inspección visual (datos no mostrados).

#### **Formulaciones sólidas que comprenden BIBW 2992 MA<sub>2</sub> y métodos para su preparación**

35 Se encontró que el problema en el que se fundamenta la presente invención se resuelve aplicando una etapa de compactación (ya sea compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación) del ingrediente activo BIBW 2992 MA<sub>2</sub> para la densificación del material y una o múltiples etapas de tamizado subsiguientes para disgregar la cinta, así como para la reducción ulterior del tamaño de partículas y la dispersión del API antes de la mezcla con todos los excipientes y la compresión directa adicional.

#### **Producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub>**

Un objeto de la presente invención está dirigido a un producto intermedio compactado que consiste en BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo obtenible mediante una etapa de compactación por rodillos, combinada con al menos una etapa de tamizado después de la compactación, opcionalmente en mezcla con un lubricante, en una cantidad de 0 a 1,0%, calculada en base a la cantidad de BIBW 2992 en peso, caracterizada por una distribución del tamaño de partículas de x<sub>10</sub> < 200 μm, 1 μm < x<sub>50</sub> < 300 μm, 75 μm < x<sub>90</sub> < 600 μm.

El producto intermedio compactado de acuerdo con la invención es BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo, que comprende un lubricante en una cantidad de 0 a 1,0 %, calculada en base a la cantidad de sal del API, de acuerdo con la reivindicación 1.

Se caracteriza por los siguientes parámetros:

50 La distribución del tamaño de partículas se puede especificar en los intervalos de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.35 (Farmacopea Europea, 6.02 Ed.).

"x<sub>10</sub>" significa un tamaño de partículas correspondiente al 10 por ciento de la distribución acumulativa subdimensionada.

"x50" significa un tamaño mediano de las partículas, es decir, el 50 por ciento de las partículas son menores y el 50 por ciento de las partículas son mayores que x50.

"x90" significa un tamaño de partículas correspondiente al 90 por ciento de la distribución acumulativa subdimensionada.

- 5
- Preferiblemente, la distribución del tamaño de las partículas se caracteriza por los intervalos  $x_{10} < 100 \mu\text{m}$ ,  $1 \mu\text{m} < x_{50} < 200 \mu\text{m}$ ,  $75 \mu\text{m} < x_{90} < 400 \mu\text{m}$ ;
  - y, de la forma más preferida y como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 4 y la Figura 5, por los intervalos:
  - $x_{10} < 5 \mu\text{m}$ ,  $1 \mu\text{m} < x_{50} < 100 \mu\text{m}$ ,  $75 \mu\text{m} < x_{90} < 200 \mu\text{m}$  y  $x_{100} < 1000 \mu\text{m}$ .
- 10
- La densidad de vertido ( $\rho_p$ ) se puede especificar en los intervalos:  $0,2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1,0 \text{ g/mL}$ .
  - El factor de Hausner (HF) se puede especificar en los intervalos:  $1,00 < HF < 1,30$ .

**Mezclas intermedias preparadas a partir del producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>**

15 Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a mezclas intermedias y finales, preparadas a partir del producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, adecuadas para el tratamiento ulterior en la preparación de formas de dosificación orales sólidas, según se define aquí antes con respecto al producto intermedio compactado.

Mezclas intermedias y finales de acuerdo con la invención en sus formas de realización más amplias se caracterizan por contenidos seleccionados de los componentes (a) a (g):

- 20
- (a) producto intermedio compactado de BIBW 2992 de acuerdo con el primer objeto de la invención en una cantidad de aproximadamente 1 a 99 % en peso,
  - (b) opcionalmente, uno o más soportes en una cantidad de aproximadamente 10 a 99 % en peso,
  - (c) uno o más aglutinantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 99 % en peso, de preferencia 1 a 99 % en peso,
  - 25 (d) uno o más deslizantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso,
  - (e) uno o más desintegrantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso,
  - (f) uno o más lubricantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso, y
  - 30 (g) 0 a 10 % en peso de excipientes y/o adyuvantes adicionales,

en donde es obligatoria la presencia de al menos uno de los componentes (b) a (g), pero también se permite que estén presentes dos hasta a lo sumo los seis componentes opcionales (b) a (g), además del componente (a) en las mezclas intermedias y finales, ascendiendo la suma de todos los componentes a 100%.

35 Para evitar cualquier duda, el fin primario de los deslizantes es mejorar la capacidad de fluencia de un polvo, mientras que los lubricantes previenen que los ingredientes se apelmacen, p. ej. que se peguen a los troqueles de los comprimidos o la máquina de relleno de cápsulas. Los lubricantes también aseguran que la formación de comprimidos pueda producirse con un bajo rozamiento entre el sólido y la pared del troquel.

Como es de cajón, cualquiera de los componentes auxiliares (a) a (g), mencionados genérica o específicamente, deben ser comestibles y farmacológicamente aceptables.

40 El componente soporte (b) puede ser un componente orgánico sólido, tal como

- azúcares,

(p. ej. monosacáridos tales como glucosa; oligosacáridos tales como sacarosa, o disacáridos tales como lactosa en diversas modificaciones cristalinas, tales como precipitadas, secadas por pulverización, secadas

en tambor o co-procesadas con excipientes adicionales tales como celulosa microcristalina, o sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol, dulcitol, ribitol, eritritol),

- 5 – celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa en polvo o celulosa microcristalina)
- almidón o almidones modificados (p. ej. pre-gelatinizados, o parcialmente hidrolizados), o un componente inorgánico sólido, tal como
- fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, hidroxil-apatito, sulfato de calcio, carbonato de calcio o un componente semisólido, tal como
- lípidos o parafina.

Los aglutinantes (c) se pueden seleccionar a partir de

- 10 – celulosa y/o sus derivados, tales como celulosa microcristalina, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
- almidón o almidones modificados (p. ej. pre-gelatinizados, o parcialmente hidrolizados),
- polietilenglicoles
- 15 – polivinilpirrolidonas (p. ej. Kollidon<sup>®</sup> K30), poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos) o copolimerizados de los mismos (p. ej. Copovidona).

Los deslizantes (d) se pueden seleccionar de sílice coloidal, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, talco o estearato de magnesio.

Los desintegrantes (e) se pueden seleccionar de glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica y almidón de maíz secado.

- 20 Los lubricantes (f) se pueden seleccionar a partir de ácido esteárico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, tribehenato de glicerol o polietilenglicol.

- 25 Los excipientes y/o adyuvantes adicionales se pueden seleccionar de cualesquiera otros componentes que no caigan bajo las definiciones de los componentes (b) a (f) o que no se mencionen específicamente para los componentes (b) a (f). Sólo a modo de ejemplo, agentes colorantes, que incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, y dióxido de titanio caerían bajo esta categoría.

Formas de realización preferidas (1) y (2) de las mezclas de productos intermedios de acuerdo con la invención se caracterizan como sigue (las cantidades se proporcionan en % en peso de la mezcla intermedia total):

- |    |     |   |             |
|----|-----|---|-------------|
| 30 | (1) | (1.1) Producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub> : | 5 % - 50%   |
|    |     | (1.2) Soporte/aglutinante o combinación de los mismos:              | 55 % - 95%  |
|    |     | (1.3) Desintegrante:  | 0,5% - 3,0% |
|    |     | (1.4) Deslizante:   | 0,1% - 2,0% |
|    |     | (1.5) Lubricante:   | 0% - 2,0%   |
|    |     | (1.6) Excipientes y/o adyuvantes adicionales                        | 0 a 5 %.    |

- 35 Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (1.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (1.2), (1.3) (1.4), (1.5) y (1.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionados han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

- |    |     |   |             |
|----|-----|---|-------------|
| 40 | (2) | (2.1) Producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub> : | 15 % - 30%  |
|    |     | (2.2) Soporte/aglutinante o combinación de los mismos:              | 75 % - 85%  |
|    |     | (2.3) Desintegrante:  | 1,5% - 2,5% |
|    |     | (2.4) Deslizante:   | 0,1% - 1,0% |
|    |     | (2.5) Lubricante:   | 0% - 1,0%   |

(2.6) Excipientes y/o adyuvantes adicionales 0 a 3 %.

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (2.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (2.2), (2.3) (2.4), (2.5) y (2.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionados han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

5 Formas de realización preferidas (3), (4) y (5) de las mezclas finales de acuerdo con la invención se caracterizan como sigue (las cantidades se proporcionan en % en peso de la mezcla final total):

(3)	(3.1)	Producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub> :	5 % - 50%
	(3.2)	Soporte/aglutinante o combinación de los mismos:	55 % - 95%
	(3.3)	Desintegrante:	0,5% - 3,0%
10	(3.4)	Deslizante:	0,1% - 2,0%
	(3.5)	Lubricante:	0,5% - 3,0%
	(3.6)	Excipientes y/o adyuvantes adicionales	0 a 1 %.

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (3.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (3.2), (3.3) (3.4), (3.5) y (3.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionados han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

15	(4)	(4.1)	Producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub> :	25 % - 35%
		(4.2)	Soporte o combinación del mismo:	75 % - 85%
		(4.3)	Desintegrante:	0,5% - 3,0%
		(4.4)	Deslizante:	0,1% - 2,0%
20		(4.5)	Lubricante:	0,5% - 3,0%
		(4.6)	Excipientes y/o adyuvantes adicionales	0 a 1 %.

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (4.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (4.2), (4.3) (4.4), (4.5) y (4.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionados han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

25	(5)	(5.1)	Producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub> :	10 % - 25%
		(5.2)	Soporte o combinación del mismo:	75 % - 85%
		(5.3)	Desintegrante:	0,5% - 3,0%
		(5.4)	Deslizante:	0,1% - 2,0%
		(5.5)	Lubricante:	0,5% - 3,0%
30		(5.6)	Excipientes y/o adyuvantes adicionales	0 a 1 %.

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (5.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (5.2), (5.3) (5.4), (5.5) y (5.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionados han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

**Formulación oral sólida lista para su uso/ingesta**

35 Formulaciones orales sólidas listas para su uso/ingesta, hechas a partir del producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> o a partir de mezclas intermedias comprenden polvos, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas.

40 Formulaciones de cápsula de acuerdo con la invención comprenden el producto intermedio compactado en forma de polvo de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>, una mezcla intermedia que comprende el producto intermedio compactado en forma de polvo, nódulos o gránulos obtenidos por granulación en húmedo, en seco o en masa fundida, convencional, de una mezcla intermedia adecuada, rellenas en cápsulas convencionales, p. ej. cápsulas de gelatina dura o de HPMC.

Formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención comprenden comprimidos obtenidos por compresión directa de una mezcla final adecuada o mediante formación de comprimidos de nódulos o gránulos obtenidos por granulación en húmedo, en seco o en masa fundida convencional de una mezcla intermedia adecuada.

5 Las formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención se pueden no revestir o revestir, p. ej. revestir con película, utilizando revestimientos adecuados que se sabe no afectan negativamente a las propiedades de disolución de la formulación final. Por ejemplo, los comprimidos se pueden proveer de un revestimiento de sellado para la protección del entorno de los pacientes y del equipo clínico, así como para fines de protección frente a la humedad, disolviendo un polímero de alto peso molecular tal como polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa, junto con plastificantes, lubricantes y, opcionalmente, pigmentos y tensioactivos en agua o un disolvente orgánico, tal como acetona y pulverizando esta mezcla sobre los núcleos de los comprimidos dentro de un equipo de revestimiento tal como un bombo de revestimiento o un revestidor en lecho fluido con inserto Wurster.

10 Adicionalmente, agentes tales como cera de abejas, goma laca, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), zeína, polímeros formadores de película tales como hidroxipropil-celulosa, etilcelulosa y metacrilatos poliméricos, se pueden aplicar a los comprimidos, con la condición de que el revestimiento no tenga un efecto sustancial sobre la desintegración/disolución de la forma de dosificación y de que la forma de dosificación revestida no se vea afectada en su estabilidad.

15 Después de haber revestido con película la forma de dosificación, un revestimiento de azúcar se puede aplicar sobre la forma de dosificación farmacéutica sellada. El revestimiento de azúcar puede comprender sacarosa, dextrosa, sorbitol y similares o mezclas de los mismos. Si se desea, a la solución de azúcar se pueden añadir colorantes u opacificantes.

20 Las formulaciones orales sólidas de acuerdo con la presente invención contienen, preferiblemente, 1 a 150 mg, más de preferencia 5 a 100 mg, del API, basado en BIBW 2992 (las cantidades dadas en este párrafo y para la composición total de las formulaciones de comprimidos que se dan aquí en lo que sigue se recalculan a partir de las cantidades de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> para referirse al contenido de la base libre BIBW 2992). Formas actualmente preferidas comprenden 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 ó 100 mg de BIBW 2992, respectivamente.

25 Por ejemplo, la composición total de las formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención pueden variar dentro de los siguientes intervalos, con la condición de que se cumpla la composición proporcional arriba dada con respecto a las mezclas intermedias:

- 1 a 150 mg de BIBW 2992,
- 30 50 a 500 mg de soporte, aglutinante o combinaciones de los mismos
- 0,1 a 5 mg de un deslizante,
- 1 a 15 mg de un desintegrante,
- 1 a 15 mg de un lubricante,
- preferiblemente
- 35 20 a 70 mg de BIBW 2992,
- 120 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos,
- 0,5 a 5 mg de un deslizante,
- 2,5 a 15 mg de un desintegrante,
- 2,5 a 15 mg de un lubricante.

40 Formulaciones sólidas de la presente invención tienden a ser poco higroscópicas. Éstas se pueden envasar utilizando blísteres de PVC, blísteres de PVDC o un material de envasado a prueba de la humedad, tales como envases blíster de lámina de aluminio, blíster de alu/alu, blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, frascos de vidrio y frascos de HDPE, que contiene opcionalmente un rasgo resistente a los niños o que pueden ser evidentes a la violación. El material de envasado primario puede comprender un secante tal como un tamiz molecular o gel de sílice para mejorar la estabilidad química del API. Se puede utilizar un envasado opaco,

45 tal como materiales blíster coloreados, tubos, frascos de vidrio de color pardo o similares para prolongar la duración del API mediante reducción de la fotodegradación.

**Procedimiento para preparar productos intermedios compactados, mezclas intermedias y formulaciones orales sólidas**

5 Un objeto de la presente invención se dirige a métodos para producir el producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>. Otro objeto se dirige a métodos de producir las mezclas intermedias y las formulaciones orales sólidas mencionadas aquí antes.

*Procedimiento para preparar productos intermedios compactados*

10 El producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se puede obtener mediante una etapa de compactación, seleccionada de compactación por rodillos, combinada con al menos una etapa de tamizado, adicional a la disgregación de la cinta o de las briquetas, (Figura 1), opcionalmente en mezcla con un lubricante.

La etapa de compactación por rodillos se introdujo para la densificación del material (véase la Tabla 3), que puede tener

- una variabilidad de la densidad de vertido entre 0,10 y 0,4 mg/mL (véase la Tabla 1) y
- un factor de Hausner entre 1,05 y 1,61 (véase la Tabla 1).

15 **Tabla 3:** Características del polvo y de los comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> antes y después de la introducción de Compactación por Rodillos y Tamizado

Lote de sustancia farmacéutica	1	1	1	1	2	3
Densidad de vertido [g/mL]	0,12	0,12	0,12	0,12	0,31	0,40 20
<b>Compactación por rodillos</b>	No	Sí				
<b>Tamizado 1</b>	No	Tamiz A				
<b>Tamizado 2</b>	No	No	Tamiz B	Tamiz C		
Densidad de vertido [g/mL] de Producto Intermedio Compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub>	--	0,33	0,29	0,24	0,41	0,36 25
Densidad de vertido [g/mL] de la Mezcla Final	0,40	0,56	0,53	0,53	0,60	0,60
Contenido de Comprimido RSD [%] (Dosis Baja)	*	7,7	3,6	1,4	**	** 30
Contenido de Comprimido RSD [%] (Dosis Alta)	*	3,4	1,4	1,0	0,8	1,7

RSD: Desviación Estándar Relativa

35 \* No posible la formación de comprimidos debido a un llenado impropio de los troqueles, pegajosidad, estratificación de comprimidos

\*\* No producida

La compactación por rodillos se lleva a cabo con

- API BIBW 2992 MA<sub>2</sub> solo u, opcionalmente, con
  - una pre-mezcla del API con 0 a 1,0% de un lubricante en un mezclador de caída libre o de vuelteo para
- 40 prevenir una pegajosidad principal en los rodillos de compactación.

- La adición de un lubricante se puede evitar si se utiliza una pre-mezcla agitada y se mantiene en agitación cuando se carga en el compactador de rodillos.

El API o la pre-mezcla del API se compacta en un compactador de rodillos convencional

- opcionalmente con una alineación horizontal, vertical o en ángulo de 45° de los rodillos de compactación,
- 5
- que pueden ser de superficie lisa o perfilada.

La fuerza de compactación puede variar

- entre 1 kN/cm y 20 kN/cm,
- preferiblemente entre 2 kN/cm y 10 kN/cm,

a una velocidad de compactación de los rodillos de compactación

- 10
- entre 1 rpm y 30 rpm,
  - preferiblemente entre 1 rpm y 10 rpm,

y una anchura de separación entre los rodillos de compactación

- entre 1 mm y 10 mm
- preferiblemente entre 1 mm y 5 mm

- 15
- La velocidad de desintegración (Figura 2), así como la velocidad de disolución (Figura 3) de comprimidos, preparados a partir del producto intermedio compactado se pueden incrementar mediante el aumento de la fuerza de compactación del compactador de rodillos dentro de los límites descritos.

- 20
- El producto intermedio compactado es recibido desde los rodillos de compactación en forma de cintas que se rompen directamente en gránulos mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla entre 0,5 mm y 1,6 mm. Así, la etapa de compactación de acuerdo con la invención resulta en el producto intermedio compactado en forma de gránulos.

- 25
- Subsiguientemente, en la segunda etapa, los gránulos se tamizan mediante una máquina tamizadora tal como, p. ej., una máquina tamizadora oscilante o cónica o un molino de martillo, con un tamaño de malla de 0,5 a 2,0 mm, de preferencia aproximadamente 1,0 mm, dando como resultado el producto intermedio compactado en forma de un polvo. Opcionalmente se lleva a cabo una segunda etapa de tamizado, mientras que ésta debería realizarse con un tamaño de malla de 0,3 a 0,5 mm, de preferencia aproximadamente 0,5 mm.

#### *Procedimiento para preparar las mezclas intermedias y las mezclas finales*

Mezclas intermedias:

- 30
- Cualesquiera mezclas intermedias que comprenden el API BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se preparan mezclando el API con soporte, aglutinante o combinación de los mismos, deslizantes, colorantes y aromas sólidos en un mezclador de caída libre o de tambor.

Mezclas finales:

Polvos orales:

- 35
- La mezcla intermedia que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se combina con soportes, aglutinantes, deslizantes, colorantes y aromas sólidos en un mezclador de caída libre o de vuelteo.

Gránulos orales:

- 40
- La mezcla intermedia que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se combina con cargas, soportes, aglutinantes sólidos, colorantes y aromas sólidos en un mezclador de caída libre o de vuelteo. La mezcla se compacta en un compactador de rodillos y se disgrega mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla de aproximadamente 2 mm.

Nódulos en cápsulas:

La mezcla intermedia que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se combina con polietilenglicol sólido y celulosa microcristalina y se extrude a través de una extrusora caldeada. Los nódulos se esferonizan. Después de la esferonización, los nódulos resultantes se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Comprimidos y Comprimidos revestidos con película:

- 5 La mezcla intermedia que comprende BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en forma de un polvo se combina con cargas, soportes, aglutinantes, deslizantes y desintegrantes en un mezclador de caída libre o de vuelteo. Finalmente, el lubricante se añade a la mezcla principal y se realiza una mezcladura adicional.

*Procedimiento para preparar las formulaciones orales sólidas*

Polvos orales:

- 10 La mezcla de polvos final se envasa en saquitos.

Gránulos orales:

Los gránulos se envasan en saquitos.

Nódulos en cápsulas:

Después de la esferonización, los nódulos resultantes se envasan en cápsulas de gelatina dura.

- 15 Comprimidos y Comprimidos revestidos con película:

La mezcla final se comprime en una prensa para comprimidos adecuada para producir comprimidos mediante una fuerza de compresión adecuada para obtener los parámetros de calidad con respecto a resistencia al aplastamiento, altura del comprimido y desintegración, según se muestra en la Tabla 5.

- 20 Opcionalmente, los núcleos de los comprimidos se revisten en un revestidor de tambor mediante una suspensión de revestimiento utilizando, p. ej., un revestidor Glatt GC 550/750.

**Breve descripción de las Figuras:**

Comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> mencionados en relación con las figuras son formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención.

- 25 La **Figura 1** muestra, esquemáticamente, el procedimiento para preparar el producto intermedio BIBW 2992 MA<sub>2</sub> compactado, que comprende

(1) una etapa de compactación utilizando un rodillo de compactación y una unidad de granulación que rompe en gránulos las cintas recibidas de los rodillos de compactación, y

(2) una etapa de tamizado.

- 30 La **Figura 2** muestra la aceleración del tiempo de desintegración de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> de 20 mg, incrementando la fuerza de compactación de los rodillos.

La **Figura 3** muestra la aceleración de la tasa de disolución de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> de 20 mg, incrementando la fuerza de compactación de los rodillos.

- 35 **Figura 4:** muestra el incremento del tamaño de las partículas para Productos Intermedios Compactados después de la etapa de granulación de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> precipitado mediante variación de la Fuerza de Compactación medida por el Análisis Óptico del Tamaño de Partículas.

**Figura 5:** muestra el incremento del tamaño de las partículas para Productos Intermedios Compactados después de la etapa de granulación de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> precipitado mediante variación de la Fuerza de Compactación medida por el Análisis de Difracción por Láser.

- 40 **Figura 6:** muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (según se describe en la Tabla 4) en ácido clorhídrico 0,1 M, pH 1,0; paletas 75 rpm / n=12.

**Figura 7:** muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (según se describe en la Tabla 4) en tampón McIlvaine, pH 4,0; paletas 75 rpm / n=12.

**Figura 8:** muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg en tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8; paletas 75 rpm / n=12.

5 **Figura 9:** muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg en agua; paletas 50 rpm / n=12.

**Figura 10:** muestra los perfiles de concentración en plasma-tiempo del fármaco individual y de media geométrica de BIBW2992 después de administración oral múltiple de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> de 40 mg q.d. durante 27 días en TP (periodo de tratamiento) 1 (N = 17). La concentración en plasma se refiere a la base libre de BIBW2992.

10 **Figura 11:** muestra las concentraciones en plasma máximas normalizadas en dosis individual y de media geométrica de BIBW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I.

**Figura 12:** muestra los valores de AUC<sub>τ,ss</sub> normalizados en dosis individual y de media geométrica en estado estacionario de BIBW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I.

15 **Figura 13:** muestra las concentraciones en plasma máximas normalizadas en dosis individual y de media geométrica de BIBW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> el día 1 del Periodo de Tratamiento 1 a partir de un ensayo en Fase I.

20 **Figura 14:** muestra los valores de AUC<sub>0-24</sub> normalizados en dosis individual y de media geométrica de BIBW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> el día 1 del Periodo de Tratamiento 1 a partir de un ensayo en Fase I.

**Los siguientes ejemplos no limitativos sirven para ilustrar la invención:**

La Tabla 4 muestra composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la invención.

**Tabla 4:** Composición a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>

Formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
BIBW 2992 MA <sub>2</sub> , no molido (= base de BIBW 2992)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	103,4600 (70,0000)
Lactosa monohidratada	123,8600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5110
Celulosa microcristalina	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Crospovidona	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Sílice coloidal anhidra	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Estearato de magnesio	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
<b>Total</b>	<b>180,0000</b>	<b>270,0000</b>	<b>360,0000</b>	<b>450,0000</b>	<b>630,0000</b>

25 Las formulaciones A, B, C, D y E son comprimidos que se pueden revestir con un revestimiento de película de acuerdo con la Tabla 6.

La Tabla 5 muestra propiedades a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>.

**Tabla 5:** Propiedades a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> a obtener mediante una dureza de compactación adecuada de la prensa de comprimidos

Formulación	Propiedad del comprimido	Resistencia al aplastamiento	Altura	Desintegración
<b>A</b>	Diana	75 N	3,5 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>45 N	3,2 -3,8 mm	< 20 min
<b>B</b>	Diana	90 N	4,1 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>65 N	3,8 - 4,4 mm	< 20 min
<b>C</b>	Diana	100 N	4,5 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>80 N	4,2 - 4,8 mm	< 20 min
<b>D</b>	Diana	110 N	5,1 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>90 N	4,8 - 5,4 mm	< 20 min
<b>E</b>	Diana	125 N	5,9 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>95 N	5,6 - 6,2 mm	< 20 min

**Tabla 6:** Composición a modo de ejemplo de revestimientos de película para las Formulaciones A-E

Revestimiento para la Formulación	A	B	C	D	E
<b>Ingrediente</b>	<b>mg por comprimido</b>				
Hipromelosa	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Polietilenglicol 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Dióxido de titanio	1,1300	0,6825	1,8080	0,9750	1,1700

Barniz Indigo Carmín aluminio	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Talco	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Polisorbato 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--	--	--
<b>Total</b>	<b>5,0000</b>	<b>7,0000</b>	<b>8,0000</b>	<b>10,0000</b>	<b>12,0000</b>

La Tabla 7 muestra composiciones farmacéuticas sólidas alternativas de acuerdo con la invención.

**Tabla 7:** Composición a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>

Formulación	F	G	H	I	J	K
Ingrediente	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
BIBW 2992 MA <sub>2</sub> , no molido (= base de BIBW 2992)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (50,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Lactosa monohidratada	58,048	232,190	550,220	65,435	261,740	616,200
Celulosa microcristalina	7,500	30,000	80,000	--	--	--
Crospovidona	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000
Sílice coloidal anhidra	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Estearato de magnesio	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
<b>Total</b>	<b>75,00</b>	<b>300,00</b>	<b>800,00</b>	<b>75,00</b>	<b>300,00</b>	<b>800,00</b>

- 5 Las Formulaciones F, G y H son comprimidos que se pueden revestir con un revestimiento de película de acuerdo con la Tabla 8.

**Tabla 8:** Composición a modo de ejemplo de revestimientos con película para las Formulaciones F-H

Revestimiento para la Formulación	F	G	H
Ingrediente	mg por comprimido		
Hipromelosa	1,500	5,000	10,000
Polietilenglicol 400	0,150	0,500	1,000
Dióxido de titanio	0,750	2,500	5,000

Talco	0,600	2,000	4,000
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--
<b>Total</b>	<b>3,000</b>	<b>10,000</b>	<b>20,000</b>

5 La Tabla 9 muestra composiciones farmacéuticas alternativas de acuerdo con la invención. L, M y N son comprimidos, O se puede comprimir para formar comprimidos después de granulación en masa fundida en caliente o se puede utilizar en forma de gránulos orales. Alternativamente, se puede extrudir para formar nódulos y se puede incorporar en una cápsula dura.

**Tabla 9:** Composición a modo de ejemplo de Formulaciones sólidas de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>

Formulación	L	M	N	O	P	Q
Producto Intermedio Compactado de BIBW 2992 MA <sub>2</sub>	60,0 mg	30,0 mg				
Lactosa monohidratada	42,5 mg	125,0 mg	-	-	-	125,0 mg
Celulosa microcristalina	-	20,0 mg	125,0 mg	70,0 mg	-	20,0 mg
Fosfato de calcio	40,5 mg	-	20,0 mg	-	-	-
Aceite de Soja	-	-	-	-	145,0 mg	-
Macrogol 6000	-	-	-	80,0 mg	-	-
Copovidona	2,0 mg	-	-	-	-	-
Glicolato de almidón sódico	5,0 mg	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	5,0 mg	5,0 mg	-	-	5,0 mg
Sílice coloidal	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg	-	10,0 mg	1,0 mg
Aroma sólido	-	-	-	5,0 mg	-	4,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg	-	-	-
<b>Total</b>	<b>185,0 mg</b>					

10 La Formulación P se prepara en forma de una fillmix líquida del producto intermedio compactado suspendido de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>. Después de la homogeneización, se incorpora en cápsulas de gelatina dura o blanda. La Formulación Q es un polvo oral.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto intermedio compactado que consiste en dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (dimaleato de BIBW 2992), en forma de un polvo obtenible mediante una etapa de compactación por rodillos combinada con al menos una etapa de tamizado después de la compactación, opcionalmente en mezcla con un lubricante en una cantidad de 0 a 1,0%, calculada en base a la cantidad de dimaleato de BIBW 2992 en peso, caracterizado por una distribución del tamaño de las partículas de  $x_{10} < 200 \mu\text{m}$ ,  $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$ ,  $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$ .
- 10 2. El producto intermedio compactado de la reivindicación 1, caracterizado por una densidad de vertido ( $\rho_p$ ) en el intervalo de  $0,2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1,0 \text{ g/mL}$ , y/o un Factor de Hausner (HF) en el intervalo de  $1,00 < HF < 1,30$ , calculado por la fórmula densidad aparente/densidad de colada, en donde la densidad aparente se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (Farmacopea Europea, 4ª Ed.) como densidad de vertido y la densidad de colada se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15.
3. Una mezcla intermedia o final, preparada a partir del producto intermedio compactado de la reivindicación 1 ó 2.
- 15 4. La mezcla intermedia o final de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada, además, por contenidos seleccionados de los componentes (a) a (g):
- (a) producto intermedio compactado de dimaleato de BIBW 2992 en una cantidad de 1 a 99% en peso,
  - (b) opcionalmente, uno o más soportes en una cantidad de 10 a 99% en peso,
  - (c) uno o más aglutinantes en una cantidad de 0 a 99% en peso,
  - 20 (d) uno o más deslizantes en una cantidad de 0 a 10% en peso,
  - (e) uno o más desintegrantes en una cantidad de 0 a 10% en peso,
  - (f) uno o más lubricantes en una cantidad de 0 a 10% en peso, y
  - (g) 0 a 10% en peso de excipientes y/o adyuvantes adicionales,
- 25 en donde es obligatoria la presencia de al menos uno de los componentes (b) a (g), pero también se permite que estén presentes dos hasta a lo sumo los seis componentes opcionales (b) a (g) además del componente (a) en la mezcla intermedia y final, ascendiendo la suma de todos los componentes a 100%.
5. Formulaciones orales sólidas, listas para uso/ingesta, preparadas a partir del producto intermedio compactado de dimaleato de BIBW 2992 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o a partir de una mezcla intermedia de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4.
- 30 6. Formulaciones orales sólidas de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionadas de polvos, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas.
- 35 7. Formulaciones orales sólidas de acuerdo con la reivindicación 5, obtenidas mediante compresión directa de una mezcla final de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, o mediante compresión de nódulos o gránulos obtenidos por granulación en masa fundida en húmedo, seco o caliente de una mezcla intermedia de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4.
8. El comprimido de la reivindicación 7, estando dicho comprimido no revestido o revestido, p. ej., revestido con película.
9. El comprimido de la reivindicación 7 u 8, que comprende 1 a 150 mg de BIBW 2992 (basado en la base libre).
- 40 10. El comprimido de la reivindicación 7, 8 ó 9, que comprende 1 a 150 mg de BIBW 2992,
- 50 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos,
  - 0,1 a 5 mg de un deslizante,
  - 1 a 15 mg de un desintegrante y
  - 1 a 15 mg de un lubricante.
11. El comprimido de la reivindicación 7, 8 ó 9, que comprende 20 a 70 mg de BIBW 2992,

ES 2 588 031 T3

- 120 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos,
- 0,5 a 5 mg de un deslizante,
- 2,5 a 15 mg de un desintegrante y
- 2,5 a 15 mg de un lubricante.

5 12. El comprimido de la reivindicación 7, 8 ó 9, caracterizado por una composición seleccionada de formulaciones A, B, C, D y E:

Formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
BIBW 2992 MA <sub>2</sub> , no molido (= base de BIBW 2992)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	103,4600 (70,0000)
Lactosa monohidratada	123,8600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5110
Celulosa microcristalina	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Crospovidona	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Sílice coloidal anhidra	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Estearato de magnesio	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
<b>Total</b>	<b>180,0000</b>	<b>270,0000</b>	<b>360,0000</b>	<b>450,0000</b>	<b>630,0000</b>

que, opcionalmente, están revestidas con un revestimiento de película, caracterizado por la siguientes composiciones seleccionadas para las formulaciones A, B, C, D y E:

Revestimiento para la Formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Hipromelosa	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Polietilenglicol 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Dióxido de titanio	1,1300	0,6825	1,8080	0,9750	1,1700
Barniz Indigo Carmín aluminio	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Talco	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Polisorbato 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--	--	--
<b>Total</b>	<b>5,0000</b>	<b>7,0000</b>	<b>8,0000</b>	<b>10,0000</b>	<b>12,0000</b>

13. El comprimido de la reivindicación 7, 8 ó 9, caracterizado por una composición seleccionada de formulaciones F, G, H, I, J y K:

Ingrediente	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
BIBW 2992 MA <sub>2</sub> , no molido (= base de BIBW 2992)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (50,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Lactosa monohidratada	58,048	232,190	550,220	65,435	261,740	616,200
Celulosa microcristalina	7,500	30,000	80,000	--	--	--
Crospovidona	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000
Sílice coloidal anhidra	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Estearato de magnesio	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
<b>Total</b>	<b>75,00</b>	<b>300,00</b>	<b>800,00</b>	<b>75,00</b>	<b>300,00</b>	<b>800,00</b>

5 formulaciones F, G y H que, opcionalmente, están revestidas con un revestimiento de película, caracterizado por la siguientes composiciones:

Revestimiento para la Formulación	F	G	H
<b>Ingrediente</b>	<b>mg por comprimido</b>		
Hipromelosa	1,500	5,000	10,000
Poliethylenglicol 400	0,150	0,500	1,000
Dióxido de titanio	0,750	2,500	5,000
Talco	0,600	2,000	4,000
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--
<b>Total</b>	<b>3,000</b>	<b>10,000</b>	<b>20,000</b>

10 14. Formulación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, envasada en blísteres de PVC, blísteres de PVDC o un material de envasado a prueba de la humedad tales como envases blíster de lámina de aluminio, blíster de alu/alu, blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, materiales de blíster de color, frascos de vidrio de color pardo y frascos de HDPE, que contiene opcionalmente un rasgo resistente a los niños, que comprenden opcionalmente un desecante tal como un tamiz molecular o gel de sílice.

15 15. Un método para producir el producto intermedio compactado de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolína (dimaleato de BIBW 2992), en forma de un polvo, que comprende una etapa de compactación por rodillos combinada con al menos una etapa de tamizado, en el que la etapa de compactación por rodillos se lleva a cabo con

- dimaleato de BIBW 2992 solo u, opcionalmente, con

- una pre-mezcla de dimaleato de BIBW 2992 con 0 a 1,0% de un lubricante en un mezclador de caída libre o de vuelteo para prevenir una pegajosidad principal en los rodillos de compactación.

16. El método de la reivindicación 15, en el que la etapa de compactación por rodillos se lleva a cabo en un compactador de rodillos,

- 5
- opcionalmente con una alineación horizontal, vertical o en ángulo de 45° de los rodillos de compactación,
  - que pueden ser de superficie lisa o perfilada;

utilizando una fuerza de compactación que varía

- entre 1 kN/cm y 20 kN/cm,

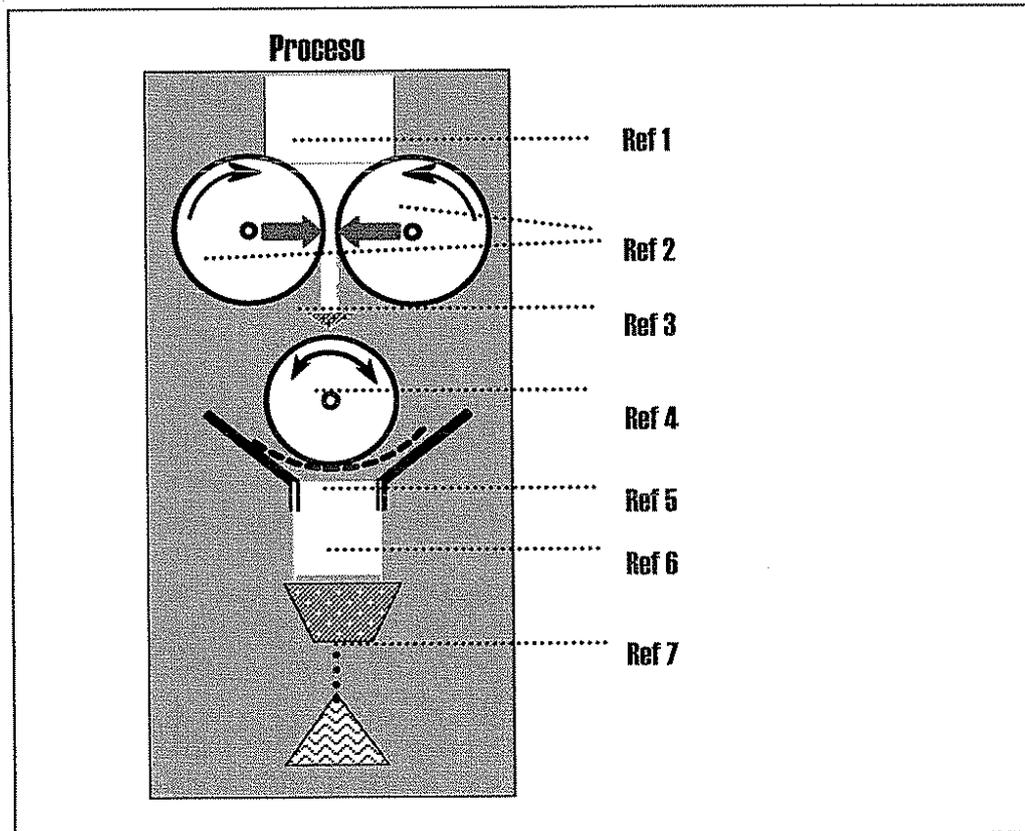
a una velocidad de compactación de los rodillos de compactación

- 10
- entre 1 rpm y 30 rpm,

y una anchura de separación entre los rodillos de compactación

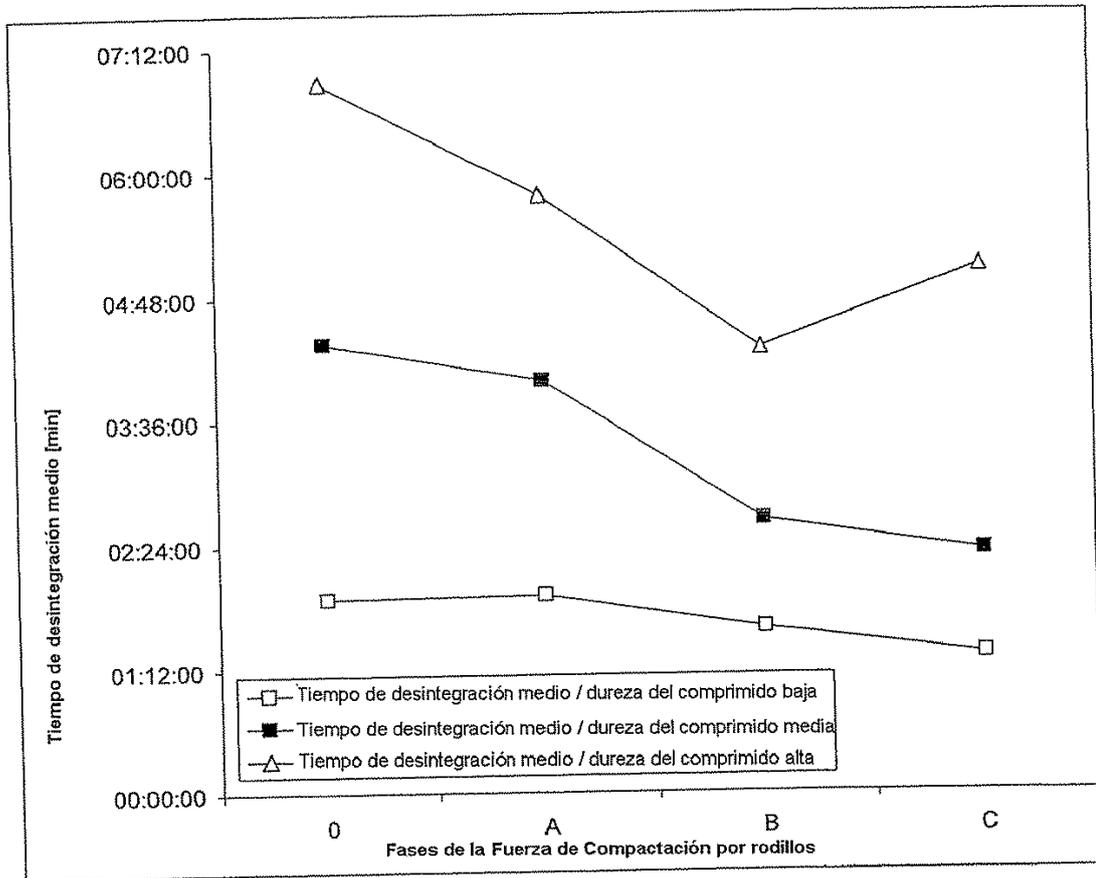
- entre 1 mm y 10 mm.

**Figura 1:** Proceso de compactación para formar el "producto intermedio compactado de BIBW 2992 MA<sub>2</sub>"



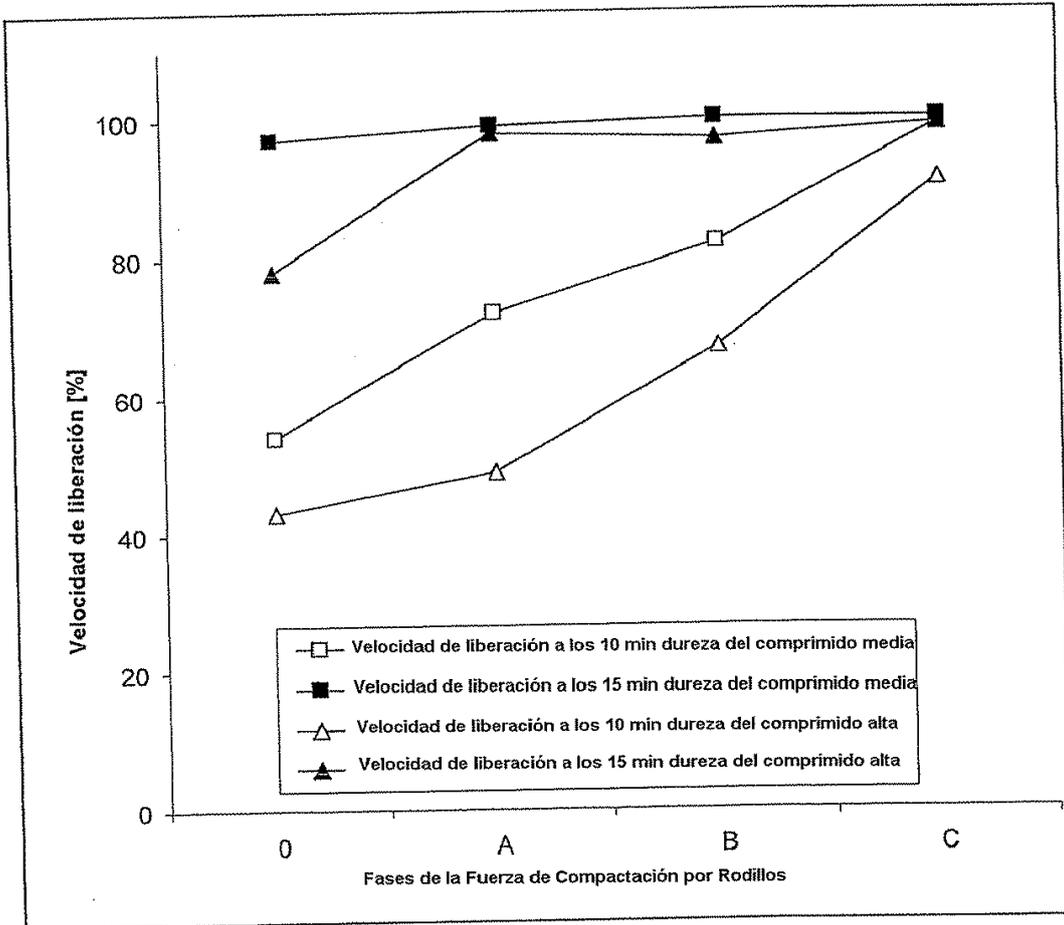
- Ref 1 Sal de BIBW 2992 precipitada
- Ref 2 Rodillos de compactación
- Ref 3 Cinta
- Ref 4 Unidad de granulador
- Ref 5 Cinta rota
- Ref 6 Máquina de tamizado
- Ref 7 Producto intermedio compactado de BBW 2992

**Figura 2:** Aceleración del Tiempo de Desintegración (comprimidos de 20 mg) mediante una fuerza de compactación incrementada



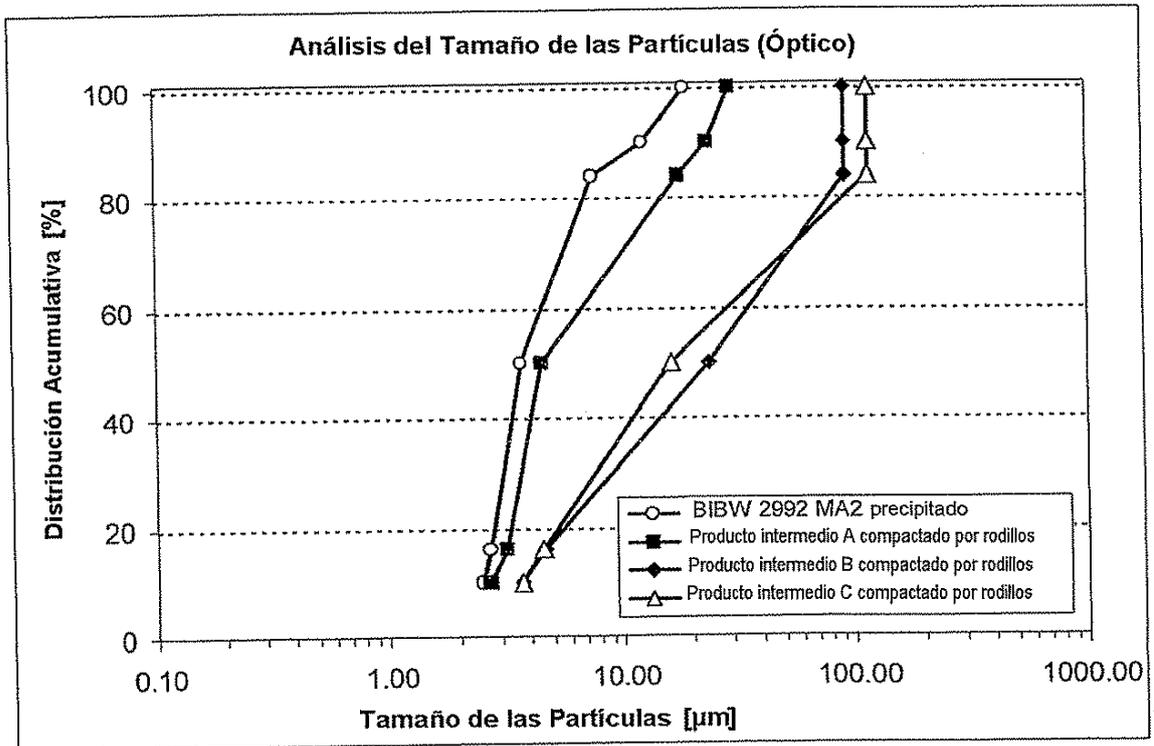
Fases de Compactación de los Rodillos: 0 = Ninguna pre-compactación del API  
 A → C = Aumento de la fuerza de compactación

**Figura 3:** Aceleración de la tasa de disolución (comprimidos de 20 mg) mediante una fuerza de compactación incrementada de los rodillos



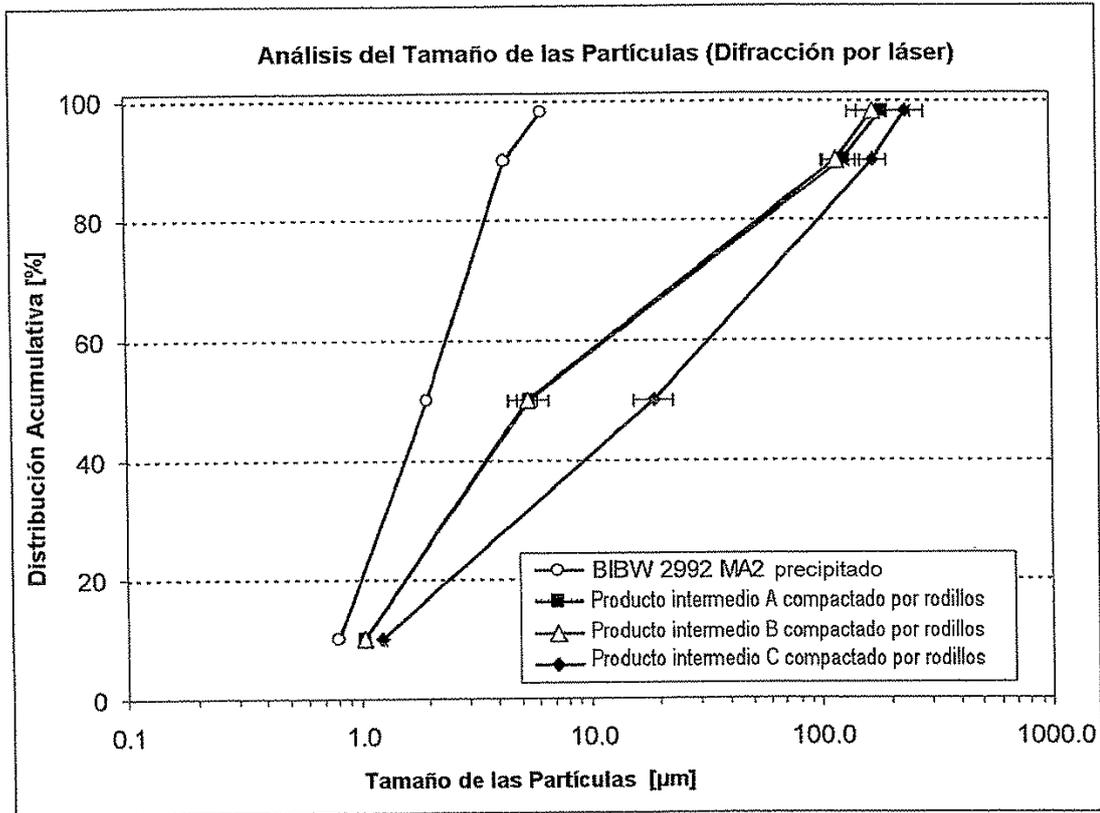
Fases de Compactación de los Rodillos: 0 = Ninguna pre-compactación del API  
 A → C = Aumento de la fuerza de compactación

**Figura 4:** Análisis óptico del tamaño de las partículas de compuestos intermedios de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> precipitado y compactado producidos mediante variación de la fuerza de compactación  
(Instrumento: Occhio 500 Pharma, Particle Metrix GmbH)



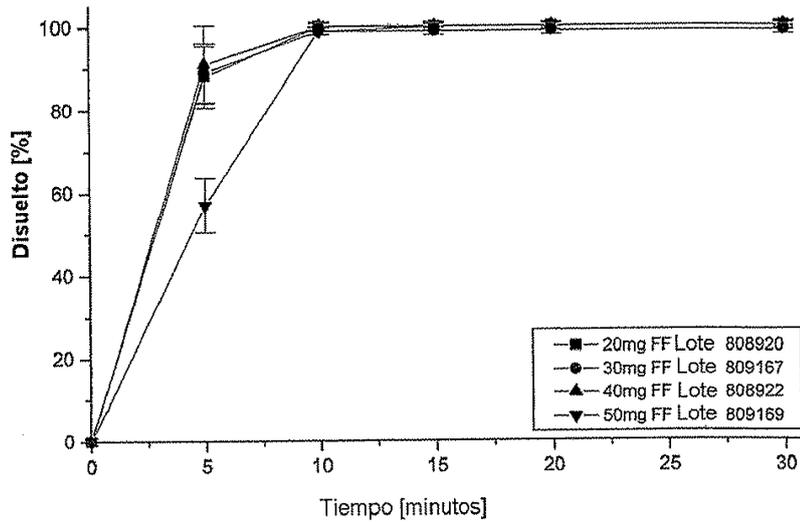
Fases de Compactación de los Rodillos: A → C = Aumento de la fuerza de compactación

**Figura 5:** Análisis por difracción láser del tamaño de las partículas de compuestos intermedios de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> precipitado y compactado producidos mediante variación de la fuerza de compactación  
(Instrumento: Helos KF con dispersión RODOS, Sympatec GmbH)

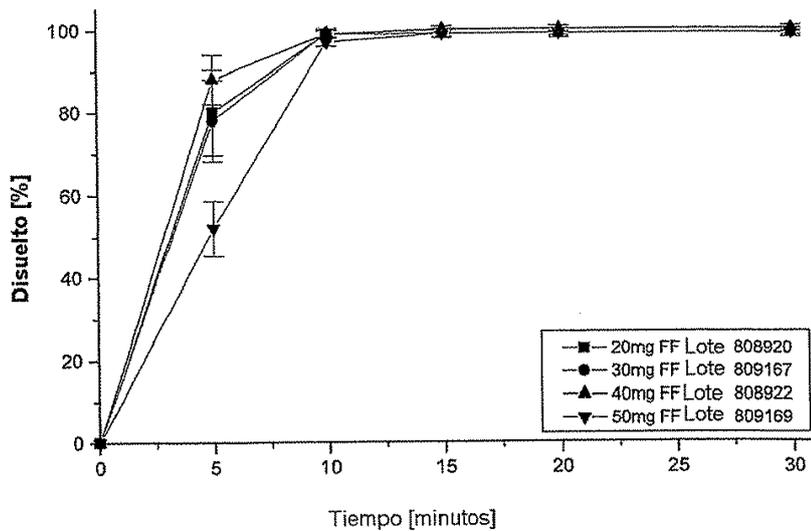


Fases de Compactación de los Rodillos: A → C = Aumento de la fuerza de compactación

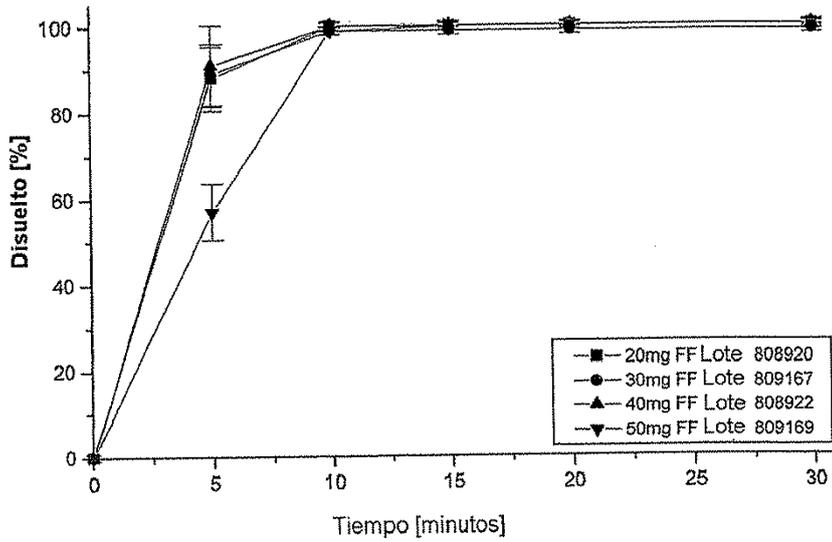
**Figura 6:** Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en ácido clorhídrico 0,1 M



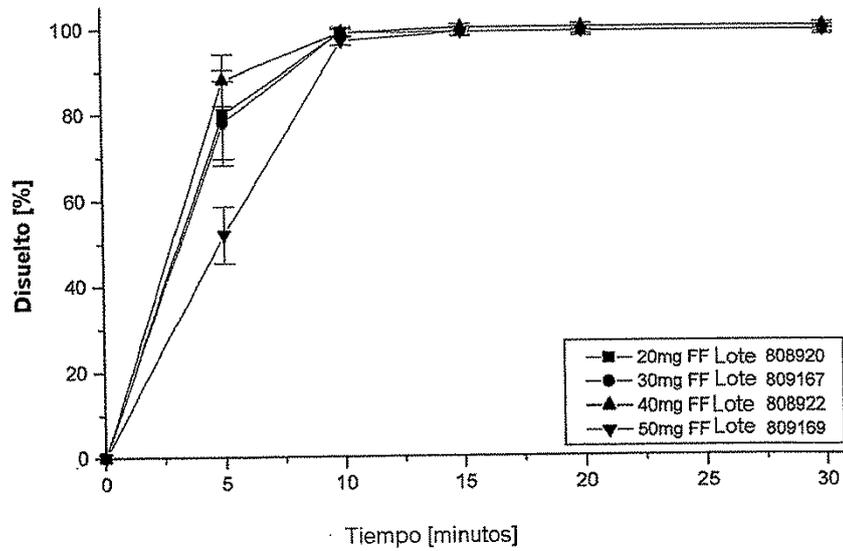
**Figura 7:** Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en tampón McIlvaine pH 4,0; paletas 75 rpm / n = 12



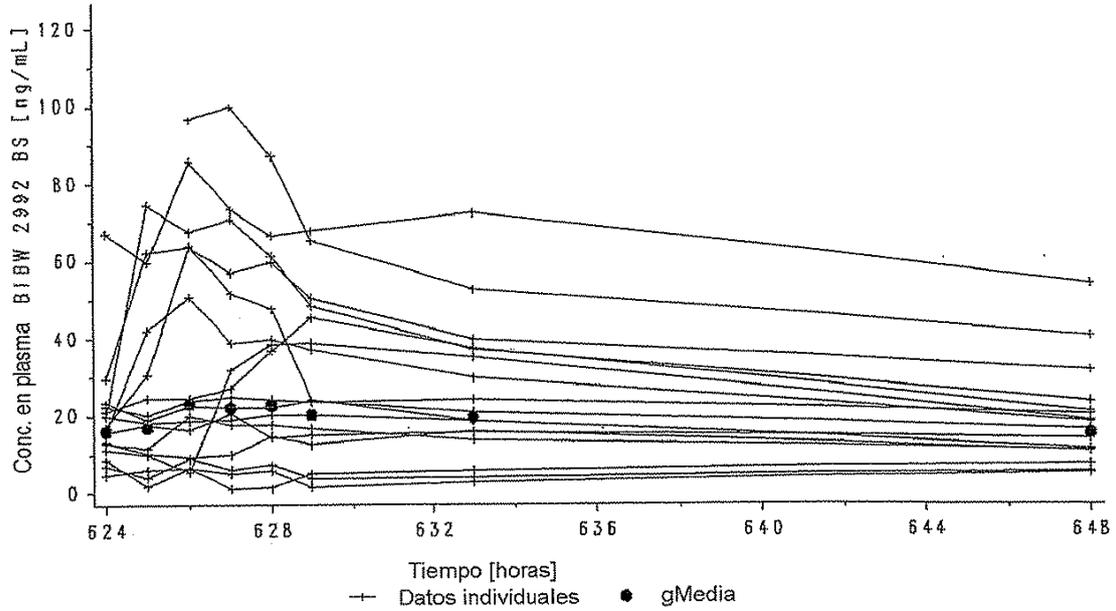
**Figura 8:** Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en ácido clorhídrico 0,1 M



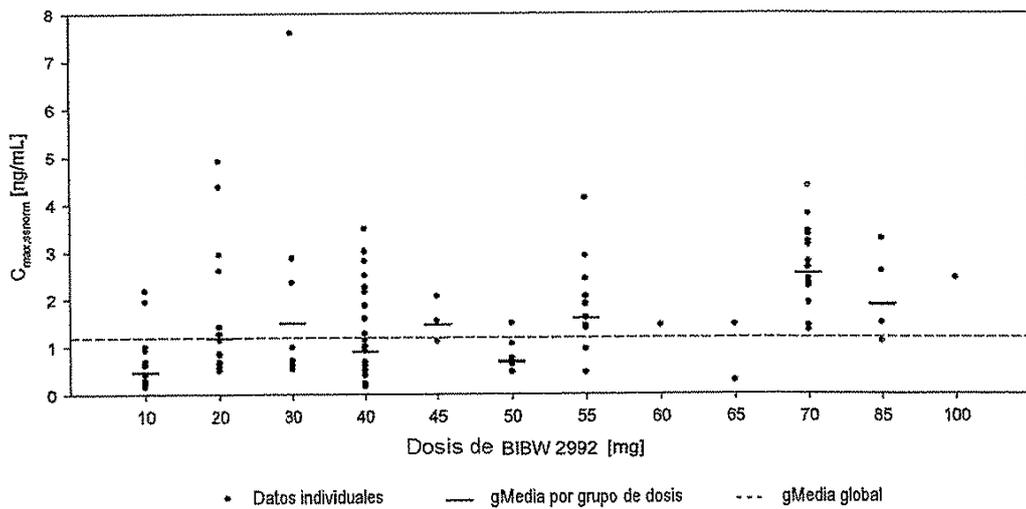
**Figura 9:** Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en agua; paletas 50 rpm / n= 12



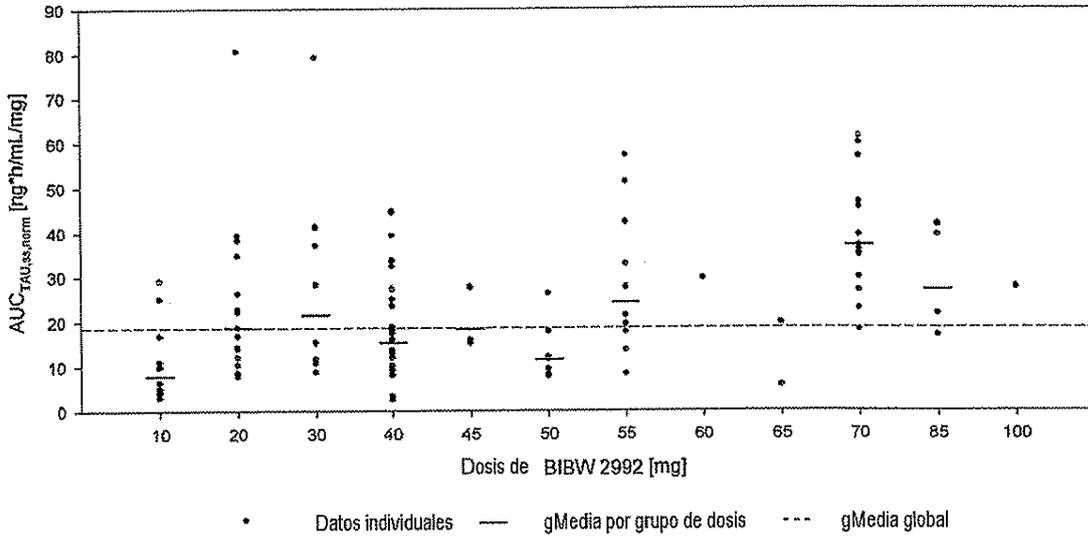
**Figura 10:** Perfiles de concentración en plasma-tiempo individuales y de media geométrica de BIBW 2992 BS después de administración oral múltiple de 40 mg q.d. de comprimidos de BIBW 2992 MA<sub>2</sub> durante 27 días en el TP 1 (N = 17)



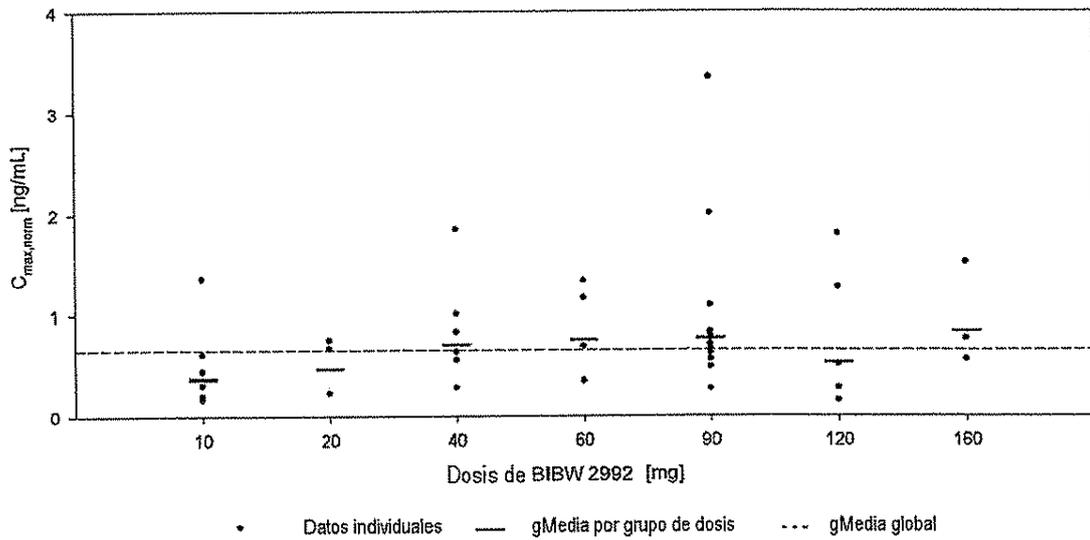
**Figura 11:** Concentraciones máximas en plasma normalizadas en dosis individuales y de media geométrica de BIBW 2992 en estado estacionario a partir de cuatro ensayos de Fase I



**Figura 12:** Valores de AUC t,ss en dosis individuales y de media geométrica de BIBW 2992 en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I



**Figura 13:** Concentraciones máximas en plasma normalizadas en dosis individuales y de media geométrica en el día 1 del Período de Tratamiento 1 a partir de un ensayo de Fase I



**Figura 14:** Valores de AUC<sub>0-24</sub> normalizados en dosis individuales y de media geométrica de BIBW 2992 en el día 1 del Período de Tratamiento 1 a partir de un ensayo de Fase I

