

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 503**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2006 PCT/US2006/014447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2006 WO06113649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2006 E 06750475 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 1871347**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**19.04.2005 US 672805 P**

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

**15.02.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CARTER, BARRY HOWARD y  
CAMPBELL, DWAYNE A.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 601 503 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

Composición farmacéutica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales, como se describe en las reivindicaciones, que contienen, como un ingrediente activo, N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato así como el uso de las composiciones en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. En particular, las composiciones farmacéuticas contienen el ingrediente activo N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato, que es un inhibidor de proteína tirosina quinasa EGFR y/o erbB2.

10 Antecedentes de la invención

Los compuestos farmacéuticamente activos se pueden formular para la administración por numerosas rutas. Por lo general, la ruta apropiada dependerá de la enfermedad que se va a tratar, las propiedades químicas y físicas de la sustancia farmacéuticamente activa, así como los sujetos que se van a tratar. Las formulaciones farmacéuticas apropiadas incluyen las de administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, y transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea, intravenosa, y directamente en el tejido afectado), o en una forma apropiada para la administración por inhalación o insuflación. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer han sido por lo general formulaciones inyectables, parenterales para infusión intravenosa del compuesto farmacéuticamente activo. En general, el uso de la formulación intravenosa se ha indicado debido a la naturaleza citotóxica de la formulación contra el cáncer y/o la condición debilitada del paciente. Las formas de dosificación sólidas contra el cáncer han estado disponibles en forma de comprimidos, por ejemplo, Alkeran®, Leukeran®, Myleran®, Purinethol®, Tabloid®, y recientemente Xeloda®, pero estos han sido la excepción y no la norma.

25 Los comprimidos ofrecen varias ventajas tanto para el fabricante como para el paciente. Los comprimidos se pueden fabricar económicamente y están convenientemente enviados, almacenados y dispensados. El paciente puede tomar ventaja de una forma de dosificación, que puede ser producida con una dosificación precisa y tiene la facilidad de administración y portabilidad.

30 Las 4-quinazolinaminas como inhibidores duales de la proteína tirosina quinasas del EGFR (Receptor del factor de crecimiento epitelial -también conocido como erbB-1) y erbB-2 se han revelado en la Solicitud de la Patente Internacional PCT/EP99/00048 presentada el 8 de enero de 1999, y publicada como WO 99/35146 el 15 de julio de 1999. Las formas ditosilato anhidro y monohidrato de 4-quinazolinaminas específicas se revelaron en la Solicitud de la Patente Internacional PCT/US01/20706 presentada el 28 de junio de 2001, y publicada como WO 02/02552 en enero 10 de 2002.

35 De particular interés es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato. Este compuesto se encuentra actualmente en desarrollo como GW572016 en el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo cáncer de mama, pulmón, vejiga, cabeza y cuello, y cáncer gástrico. La GW572016 tiene características de flujo pobres y es poco soluble en medios acuosos en un rango de pH fisiológicamente relevante. Por lo general, para una composición farmacéutica que contiene un fármaco que tiene poca solubilidad en agua y una alta carga de fármaco, es difícil mantener las altas propiedades de disolución y buenas características de flujo necesarias para los procesos típicos de fabricación farmacéutica. Además, debido a que el ingrediente activo es poco soluble, se requiere una alta disolución del fármaco para conseguir una biodisponibilidad aceptable. Los presentes inventores han identificado ahora una nueva formulación farmacéutica oral que contiene como un ingrediente activo una 4-quinazolinamina, que es eficaz como un inhibidor de la proteína tirosina quinasa del EGFR y/o erbB2. Dicha formulación farmacéutica producida por granulación en lecho fluido proporciona una alta disolución del fármaco mientras que mantiene buenas características de flujo durante el procesamiento.

Divulgación de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral, que es una composición de comprimido de núcleo, que comprende:

50 (i) N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso;

(ii) povidona presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso;

(iii) almidón glicolato de sodio presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso;

- (iv) celulosa microcristalina presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; y
- (v) estearato de magnesio presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso.

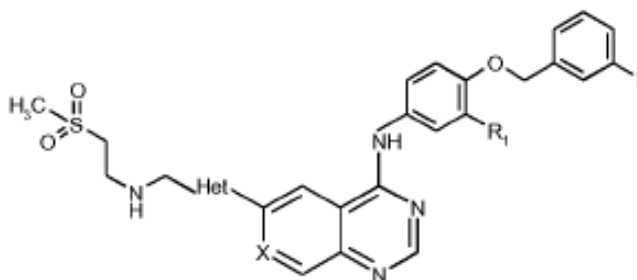
La presente invención también proporciona una composición farmacéutica oral, que es una composición de comprimido, que comprende:

- 5 (i) N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso;
- (ii) povidona presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso;
- (iii) almidón glicolato de sodio presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso;
- (iv) celulosa microcristalina presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; y
- 10 (v) estearato de magnesio presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso; y

(vi) un recubrimiento de película presente en un rango de 2.5 a 3.5 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende

- (i) un ingrediente activo, que es un compuesto de fórmula (I),



(I)

- 15 (ii) o sales o solvatos del mismo, en donde R<sub>1</sub> es Cl; X es CH; y Het es furano;

- (ii) al menos un aglutinante;
- (iii) al menos un desintegrante;
- (iv) al menos un lubricante; y

- 20 (v) al menos un diluyente

para uso en terapia.

Descripción detallada de la invención

- 25 Como se utiliza en este documento, el término "cantidad eficaz" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

- 30 Como se utiliza en este documento, el término "opcionalmente" significa que puede o no puede ocurrir el(los) evento(s) posteriormente descrito(s), e incluye tanto evento(s), que se producen, y los eventos que no se producen.

Como se utiliza en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta divulgación, un compuesto de fórmula (I), (II), o una sal del mismo) y un solvente. Tales

5 solventes para el propósito de la divulgación no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de solventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente el solvente utilizado es agua.

Como se utiliza en este documento, el término "comprimido de núcleo" se define como un comprimido sin un recubrimiento de película. De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en este documento, el término "comprimido" se define como el comprimido del núcleo con un recubrimiento de película.

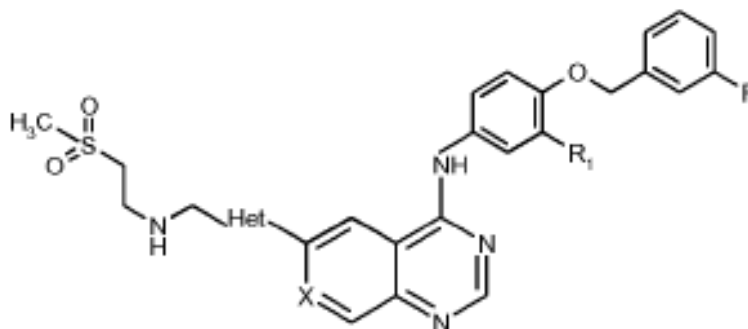
Como se utiliza en este documento, el término "PTK" significa proteína tirosina quinasa.

10 Como se utiliza en este documento, el término "EP" significa Farmacopea Europea; el término "USP" significa Farmacopea de los Estados Unidos; el término "NF" significa Formulario Nacional, el término "JP" significa Farmacopea Japonesa; y el término "JPE" Excipientes Farmacéuticos Japoneses.

15 Se debe entender que las siguientes realizaciones se refieren al compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se define en este documento a menos que se limite específicamente en la definición de cada fórmula o se limite específicamente de otra manera. También se entiende que las realizaciones de la presente descripción, incluyendo los usos, composiciones y procesos de preparación, descritos en este documento, mientras que se describe con respecto a los compuestos de fórmula (I) son aplicables a los compuestos de fórmulas (II).

#### Composición Farmacéutica Oral

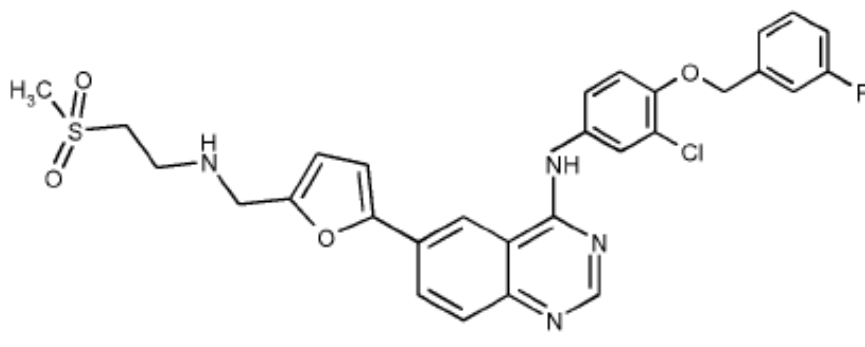
20 Como se ha indicado anteriormente, la composición farmacéutica oral descrita incluye un ingrediente activo, que se selecciona de un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato del mismo, en donde R<sub>1</sub> es Cl o Br; X es CH, N, o CF; y Het es furano o tiazol.

25 La cadena lateral CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> de los compuestos de fórmula (I) puede corresponder a cualquier posición apropiada del grupo Het. Del mismo modo, el grupo fenilo del núcleo de quinazolina puede estar unido a cualquier posición apropiada del grupo Het.

En una realización, R<sub>1</sub> es Cl; X es CH; y Het es furano. La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) o sales o solvatos del mismo.



(II)

El compuesto de fórmula (II) tiene el nombre químico N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil) oxifenil]-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina y se designa GW572016.

5 En una realización, el compuesto es la sal ditosilato del compuesto de fórmula II. En otra realización, el compuesto es la forma monohidrato de la sal ditosilato de fórmula (II). En otra realización, el compuesto es la forma anhidrato de la sal ditosilato del compuesto de fórmula (II).

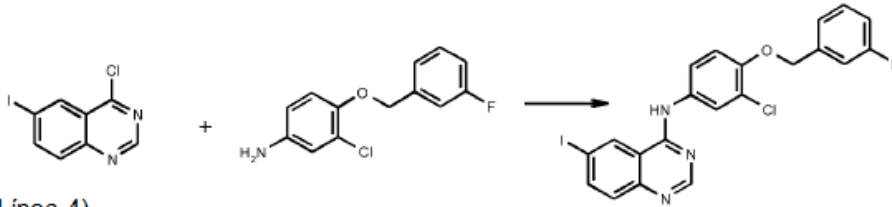
Los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos de fórmulas (II) incluyen dentro de su alcance formas anhidrato o hidrato sustancialmente puras, así como mezclas de formas hidrato y anhidrato. Se entiende también, que tales compuestos incluyen formas cristalinas o amorfas y mezclas de formas cristalinas y amorfas.

10 El ingrediente activo está presente en un rango de 5 a 85, preferiblemente 30 a 60, más preferiblemente 42 a 48 por ciento en peso o 45-51 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el ingrediente activo es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil) oxifenil]-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85, preferiblemente 30 a 60, más preferiblemente 42 a 48 por ciento en peso o 45 a 51 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral.

15 La base libre y sales de HCl de los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/EP99/00048, presentada el 8 de enero de 1999, y publicada como WO 99/35146 el 15 de julio de 1999, mencionada anteriormente. Un esquema de dichos procedimientos se presenta a continuación en el Esquema A. Las referencias a páginas específicas dadas son para WO 99/35146. La base libre del compuesto de fórmula II se utiliza como un ejemplo del esquema general.

**Esquema A**

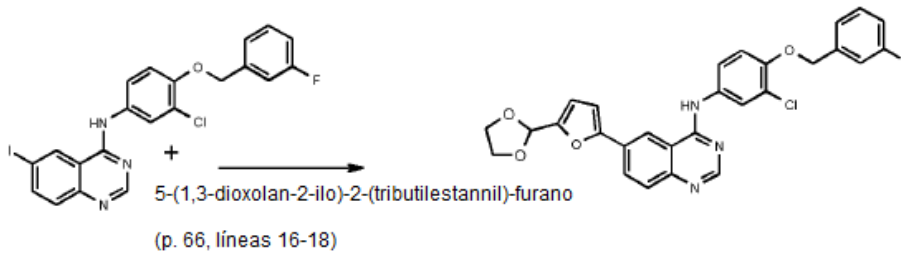
*Procedimiento A* – Reacción de una amina con especies bicíclicas que contienen un anillo 4-cloropirimidina (p. 55, líneas 21-33, p. 69, líneas 30-34 y p.74 línea 35 – p.75,



Línea 4)

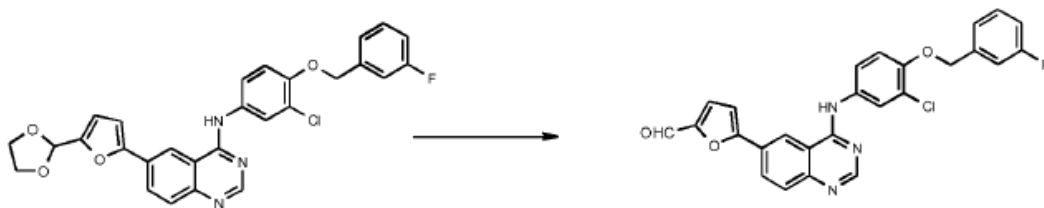
(p. 60, líneas 15-16) (p. 64-65)

*Procedimiento B* – Reacción del producto del Procedimiento A con reactivo heteroaril estaño (p. 55, línea 33, p. 56, línea 9)

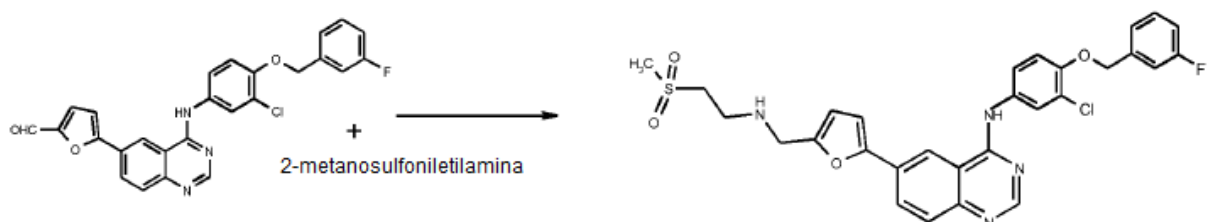


(p. 66, líneas 16-18)

*Procedimiento C* – Reacción del grupo protector 1,3-dioxolan-2-ilo para liberar un aldehído (p. 56, líneas 11-18)



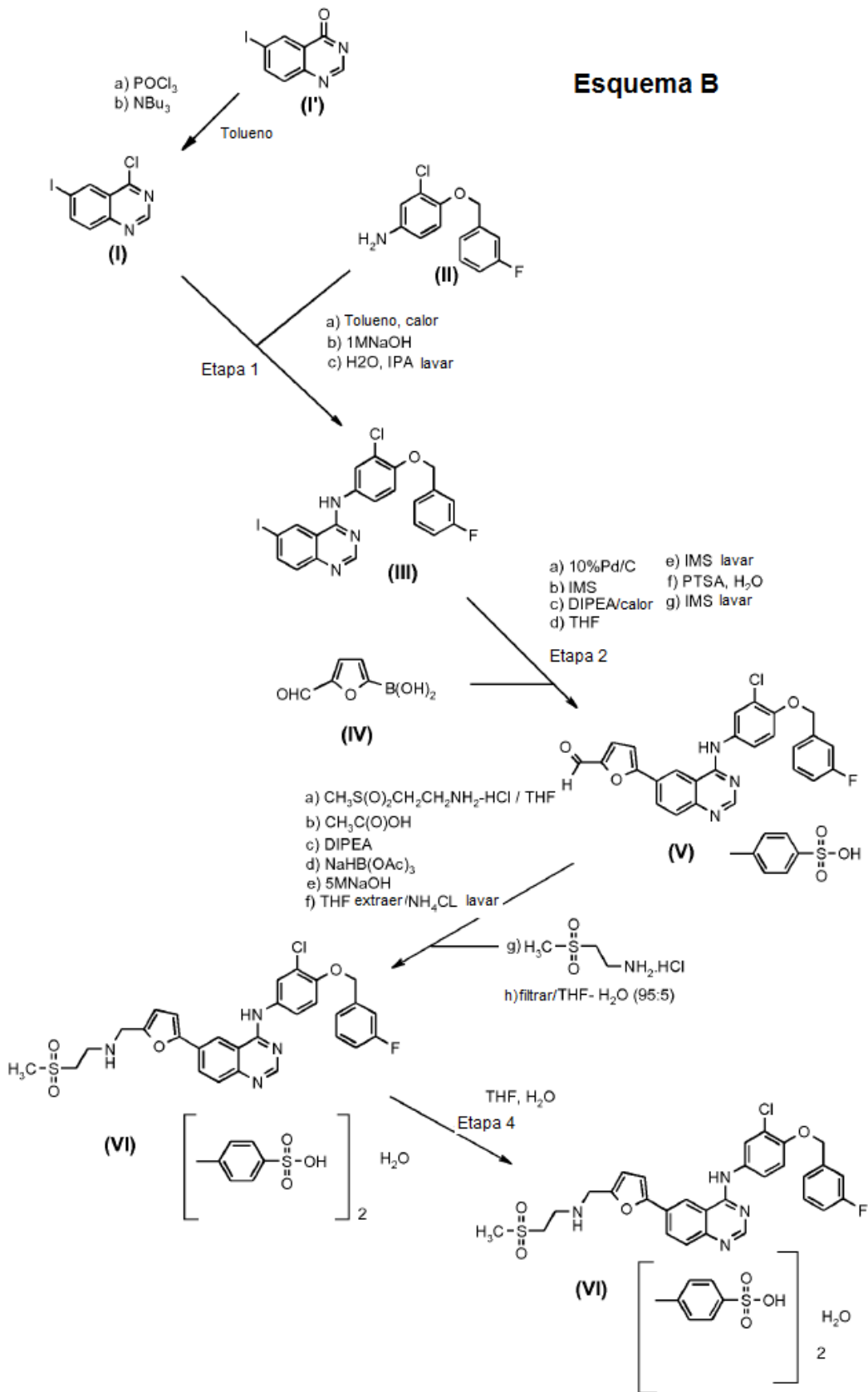
*Procedimiento D* – Reacción del producto un aldehído con una amina por aminación reductora (p. 56, línea 20-32; Ejemplo 29 - p. 100, línea 18-29)



5 Las sales ditosilato, incluyendo las formas anhidras e hidratadas de los mismos, de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/US01/20706, presentada el 28 de junio de 2001 y publicada como WO 02/02552 el 10 de enero de 2002 y la Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/US03/10747, presentada el 8 de abril de 2003, y publicada como WO 03/086467 el 23 de octubre de 2003. Un procedimiento adicional se ilustra a continuación, en el esquema B.

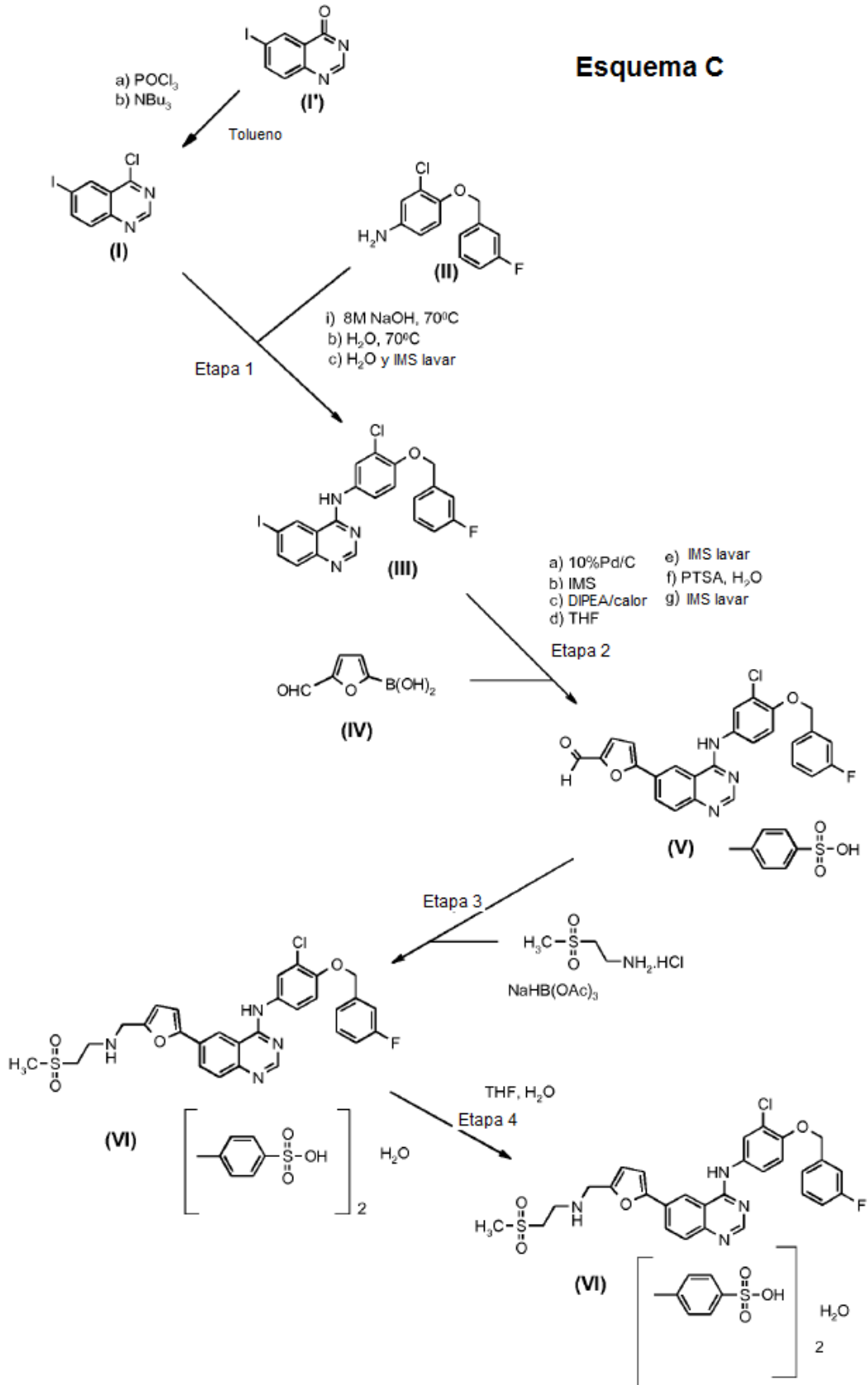
10 El Esquema B a continuación ilustra la preparación de la sal ditosilato del compuesto de fórmula (II). La preparación se desarrolla en cuatro etapas: Etapa 1: reacción de quinazolina (i), que se prepara a partir de 3H-6-yodoquinazolin-4-ona (I'), con la amina (II) para dar yodoquinazolina (III); Etapa 2: preparación de la sal aldehído correspondiente (V) por reacción de yodoquinazolina (III) y ácido borónico (IV) seguido de tratamiento con sal del ácido p-toluenosulfónico; Etapa 3: preparación de la sal ditosilato de GW572016 (VI) de la sal de aldehído (V); y Etapa 4: recristalización de la sal ditosilato GW572016 (VI). El Esquema C muestra una preparación alternativa de la sal ditosilato del compuesto de fórmula (II).

**Esquema B**





**Esquema C**



La composición farmacéutica oral de la presente invención también incluye al menos un aglutinante. Un aglutinante se utiliza para impartir cualidades de cohesividad a los materiales en polvo de manera que los comprimidos o gránulos formados permanecerán juntos y no se desmoronan. Se puede utilizar cualquier aglutinante apropiado que

- 5 sea compatible con el ingrediente activo y con buenas propiedades de flujo y disolución. Los aglutinantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a gelatina, almidón, celulosa, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, carboximetil celulosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, polietilenglicol, ceras y similares.
- En una realización, el al menos un aglutinante es un polímero de polivinilpirrolidona o povidona, que está disponible de International Specialty Products de Wayne, New Jersey como la línea Plasdone® de productos incluyendo Plasdone K-29/32®.
- 10 El al menos un aglutinante está presente en un rango de 2 a 11, preferiblemente 4 a 9, más preferiblemente 5.5 a 7.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el aglutinante es povidona, que está presente en un rango de 2 a 11, preferiblemente 4 a 9, más preferiblemente 5.5 a 7.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral.
- 15 La composición farmacéutica oral de la presente invención también incluye al menos un desintegrante. Un desintegrante funciona para asegurar o facilitar la ruptura o desintegración de la composición después de la administración facilitando de ese modo la disolución de la sustancia activa. Se puede utilizar cualquier desintegrante apropiado que sea compatible con el ingrediente activo y con las buenas propiedades de flujo y disolución. Los desintegrantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a almidón, celulosa y derivados de celulosa tales como metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, y carboximetil celulosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, almidón glicolato de sodio, agar, bentonita, y goma de xantano.
- 20 En una realización, el al menos un desintegrante es almidón glicolato de sodio, que está disponible en DMV International de Veghel, Países Bajos como Primojel®. Primojel® es un glicolato de almidón de sodio purificado, Ph. Eur "USP/NF, JPE, producido por la reticulación y carboximetilación de almidón de patata con la posterior purificación. Glicolato de almidón de sodio también está disponible de JRS Pharma de Patterson, Nueva York como la línea Explotab® o VivaStarP® de productos que incluyen Explotab®, VivaStar®, y Explotab CLV®.
- 25 Se entiende por los expertos en el arte que el desintegrante descrito anteriormente se puede adicionar en un proceso de formación de comprimidos en dos etapas. El desintegrante se puede adicionar a la mezcla de granulación antes de la granulación. Este desintegrante se denomina desintegrante intragranular en que se convierte en parte de los gránulos formados. El desintegrante se puede adicionar también a los gránulos formados para formar una mezcla de compresión antes de la compresión. Este desintegrante se denomina desintegrante extragranular en que no es parte de los gránulos, sino más bien está en mezcla con los gránulos.
- 30 El al menos un desintegrante está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el desintegrante es almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el desintegrante es desintegrante extragranular, que está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral.
- 35 La composición farmacéutica oral de la presente invención también incluye al menos un diluyente. Un diluyente o agente de carga se utiliza para aumentar la masa de la composición de manera que el producto final tiene un tamaño práctico o volumen, por ejemplo, para un comprimido de un tamaño práctico para la compresión apropiada. Se puede utilizar cualquier diluyente apropiado que sea compatible con el ingrediente activo y con buenas propiedades de flujo y de disolución. Los diluyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a lactosa, sacarosa o azúcar en polvo, manitol, sorbitol, xilitol, inositol, fosfato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, almidón seco, celulosa, incluyendo celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada y similares.
- 40 En una realización, el al menos un diluyente es celulosa microcristalina, que está disponible de Blanver, de Cotia, Brasil como la línea Tabulose® de productos incluyendo Tabulose®101, 102, 103, 112, 250, 301, y 302; o de FMC de Filadelfia, Pensilvania como la línea de Avicel® de productos incluyendo Avicel® PH 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301, y 302; o de JRS Pharma de Patterson, Nueva York, que está disponible de la línea Vivapur® de productos incluyendo Vivapur® 99, 101, 102, 103, 105, 112, 200, 301, y 302. En otra realización, el al menos un diluyente es celulosa microcristalina silicificada, que está disponible de JRS Pharma de Patterson, Nueva York como la línea ProSolv® de productos.
- 45 El al menos un diluyente está presente en un rango de 10 a 70, preferiblemente 35 a 50 más preferiblemente 40 a 46 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el diluyente es celulosa microcristalina, que está presente en un rango de 10 a 70, preferiblemente 35 a 50 más preferiblemente 40 a 46 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el diluyente es celulosa microcristalina silicificada, que está presente en un rango de 10 a 70, preferiblemente 35 a 50 más preferiblemente 40 a 46 por
- 50
- 55

La composición farmacéutica oral de la presente invención también incluye al menos un lubricante. Un lubricante se utiliza para evitar la adhesión de material a la superficie de troqueles y punzones de formación de comprimidos, reducir la fricción entre partículas, facilitar la expulsión de comprimidos de la cavidad del troquel, y puede mejorar las características de flujo de un polvo o gránulos. Se puede utilizar cualquier lubricante apropiado que sea compatible con el ingrediente activo y con buenas propiedades de flujo y perfil de disolución. Los lubricantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, y polietilenglicol.

5

En una realización, el al menos un lubricante es estearato de magnesio, que está disponible de Mallincrodt Corporation de St. Louis, Missouri.

10 El al menos un lubricante está presente en un rango de 0.1 a 5, preferiblemente 0.6 a 1.3 más preferiblemente 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral. En una realización, el lubricante es estearato de magnesio, que está presente en un rango de 0.1 a 5, preferiblemente 0.6 a 1.3 más preferiblemente 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la composición farmacéutica oral.

En una realización, la composición farmacéutica oral es una composición de comprimido de núcleo.

15 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; (iv) celulosa microcristalina; y (v) estearato de magnesio.

20 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) al menos un aglutinante; (iii) al menos un desintegrante; (iv) al menos un diluyente; y (v) al menos un lubricante.

25 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85, preferiblemente 30 a 60, más preferiblemente 42 a 48 por ciento en peso; (ii) al menos un aglutinante, que está presente en un rango de 2 a 11, preferiblemente 4 a 9, más preferiblemente 5.5 a 7.5 por ciento en peso; (iii) al menos un desintegrante, que está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso; (iv) al menos un diluyente, que está presente en un rango de 10 a 70, preferiblemente 35 a 50, más preferiblemente 40 a 46 por ciento en peso; y (v) al menos un lubricante, que está presente en un rango de 0.1 a 5, preferiblemente 0.6 a 1.3, más preferiblemente 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

30 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente divulgación incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 2 a 11 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 1 a 10 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina que puede estar presente en un rango de 10 a 70 por ciento en peso; y (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.1 a 5 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

35 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; y (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

40 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 42 a 48 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 5.5 a 7.5 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 40 a 46 por ciento en peso; y (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

45 En una realización, la composición de comprimido de núcleo de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; (iv) celulosa microcristalina; y (v) estearato de magnesio.

55

Los ingredientes activos revelados en este documento han demostrado ser inhibidores eficaces de quinasas de EGFR y/o erbB2, así como tener eficacia antitumoral frente a diversas líneas celulares de cáncer cuyas células expresan EGFR y/o erbB2. Véase, por ejemplo, la antes mencionada Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/EP99/00048, presentada el 8 de enero de 1999, y publicada como WO 99/35146 el 15 de julio de 1999; Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/US01/20706, presentada el 28 de junio de 2001, y publicada como WO 02/02552 el 10 de enero de 2002; y la Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/US03/10747, presentada el 8 de abril de 2003 y publicada como WO 03/086467 el 23 de octubre de 2003.

De acuerdo con lo anterior, también se revela en este documento, un método para tratar un trastorno en un mamífero caracterizado por la actividad aberrante de al menos una PTK de la familia de erbB que incluye la administración de una composición farmacéutica oral como se describe en este documento.

La actividad aberrante de PTK indicada en este documento es cualquier actividad de PTK de la familia de erbB que se desvía de la actividad de la proteína quinasa de la familia erbB normal esperada en un sujeto mamífero particular. La actividad aberrante de PTK de la familia erbB puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad, o una aberración en el tiempo y/o control de la actividad de PTK. Tal actividad aberrante puede resultar entonces, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa que conduce a activación inapropiada o no controlada. Además, también se entiende que la actividad de PTK no deseada puede residir en una fuente anormal, tal como una malignidad. Es decir, el nivel de actividad de PTK no tiene que ser anormal para ser considerado aberrante, sino que la actividad se deriva de una fuente anormal.

Las composiciones farmacéuticas orales dadas a conocer contienen compuestos de fórmula (I) o formas de sales anhídrido o hidratadas de los mismos que son inhibidores de una o más PTK de la familia erbB y como tales tienen utilidad en el tratamiento de trastornos en mamíferos que se caracterizan por actividad aberrante de PTK, particularmente en seres humanos. En una realización de la presente divulgación, el trastorno tratado se caracteriza por al menos una PTK de la familia erbB, seleccionada del EGFR, c-erb-B2 y c-erb-B4, que presenta actividad aberrante. En otra realización, el trastorno tratado se caracteriza por al menos dos PTKs de la familia erbB, seleccionados de EGFR, c-erb-B2 y c-erb-B4, que presenta actividad aberrante. En una realización del método de tratamiento, los compuestos de fórmula (I) o sus formas anhídrido o hidrato del mismo inhiben al menos una PTK de la familia erbB, seleccionada de EGFR, c-erb-B2 y c-erb-B4. En otra realización del método de tratamiento, los compuestos de fórmula I o sus formas anhídrido o hidrato de los mismos inhiben al menos dos PTK de la familia erbB seleccionadas entre EGFR, c-erb-B2 y c-erb-B4.

Los trastornos a los que se hace referencia pueden ser cualquier trastorno que se caracteriza por una actividad aberrante de las PTK. Como se ha indicado anteriormente tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer y psoriasis. En una realización preferida, el trastorno es cáncer. En una realización más preferida, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas, vejiga, próstata, cerebro, cabeza y cuello, de mama, de ovario, gástrico, colorrectal, o de páncreas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y sus formas anhídrido o hidrato del mismo dependerán de un número de factores incluyendo, pero no limitando a, la edad y el peso del mamífero, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración, y en última instancia será a discreción del médico o veterinario. Por lo general, los compuestos de fórmula (I) y las formas anhídrido o hidrato de los mismos se darán para tratamiento en un rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más usualmente en un rango de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis diarias aceptables, pueden ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2000 mg/día, y preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 1800 mg/día.

Las composiciones farmacéuticas orales que contienen compuestos de fórmula (I) o formas de sales anhídrido o hidratadas de los mismos, descritas anteriormente, son útiles en terapia.

La composición farmacéutica oral descrita en este documento y al menos una terapia de tratamiento de cáncer adicional se puede emplear en combinación de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con dichas otras terapias contra el cáncer. La terapia adicional contra el cáncer se selecciona por lo general a partir de una o más de las terapias quirúrgicas, radiológicas o quimioterapéuticas. En una realización, la terapia adicional contra el cáncer es al menos una terapia quirúrgica. En otra realización, la terapia adicional contra el cáncer es al menos una de terapia quirúrgica, radiológica, o quimioterapéutica. En una realización, la terapia adicional contra el cáncer es al menos una terapia quimioterapéutica que incluye administración de al menos un agente anti-neoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales, solvatos, o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos con otros agentes antineoplásicos puede ser en combinación de acuerdo con la divulgación por la administración de forma concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de una manera secuencial en donde un agente antineoplásico se administra primero y el otro segundo o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de una manera específica del ciclo celular, esto es, son de fase específica y actúan en una fase específica del ciclo celular, o se unen a ADN y actúan de una manera no específica del ciclo celular, esto es, son ciclo no celular específico y actúan por otros mecanismos.

5 Los agentes antineoplásicos útiles en combinación con los compuestos o sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos de fórmula I incluyen los siguientes:

10 (1) agentes antineoplásicos específicos del ciclo celular, incluyendo, pero no limitando a, diterpenoides tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; gemcitabina; fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y fluorodesoxiuridina; antimetabolitos tales como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina; y camptotecinas tales como 9-amino camptotecina, irinotecan, topotecan, CPT-11 y las diversas formas ópticas de 7-(4-metil-piperazino-metileno) 10,11-etilendioxi-20-camptotecina;

15 (2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos incluyendo, pero no limitando a, agentes alquilantes tales como melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfán, carmustina, lomustina y dacarbazina; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; y

20 (3) otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero no limitando a, antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; progestrónos tales como acetato de megestrol; inhibidores de la aromatasas como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano; antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, y acetato de ciproterona; agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida, inhibidores de 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa testosterona tales como el finasteride; inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat; antiprogéstógenos; inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como inhibidores de las funciones del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-R1), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, y TIE-2 (que no sean los inhibidores de VEGFR y TIE-2 revelados en este documento); y otros inhibidores de tirosina quinasa tales como los inhibidores de los inhibidores de CDK2 y CDK4.

30 La descripción adicional de estas y otras terapias contra el cáncer se puede encontrar en la Solicitud de los Estados Unidos publicada 2004/0053946A1, publicado el 18 de marzo de 2004.

En una realización, la composición farmacéutica oral revelada es un comprimido que se prepara utilizando un procedimiento de granulación de lecho fluido.

De acuerdo con lo anterior, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo y al menos un diluyente para formar una mezcla fluidizada;
- 35 (b) granular dicha mezcla utilizando una solución granular de al menos un aglutinante para formar gránulos activos;
- (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante;
- (d) adicionar un lubricante a la mezcla de gránulo activo/desintegrante y mezclar para formar una mezcla de compresión; y
- (e) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión.

40 También se revela un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo y al menos un diluyente para formar una mezcla fluidizada;
- (b) granular dicha mezcla utilizando una solución acuosa de al menos un aglutinante para formar gránulos activos;
- (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante;
- 45 (d) adicionar un lubricante a la mezcla de gránulo activo/desintegrante y mezclar para formar una mezcla de compresión; y
- (e) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión.

Como se revela en este documento, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo y al menos un diluyente para formar una mezcla fluidizada;
  - (b) granular dicha mezcla utilizando una solución granular de al menos un aglutinante para formar gránulos activos;
  - (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante y al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión;
- 5 (d) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión; y
- (e) recubrimiento con película de los comprimidos.

También como se revela en este documento, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo y al menos un diluyente para formar una mezcla fluidizada;
- 10 (b) granular dicha mezcla utilizando una solución acuosa de al menos un aglutinante para formar gránulos activos;
- (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante y al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión;
  - (d) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión; y
  - (e) recubrimiento con película de los comprimidos.

15 Además, como se revela en este documento, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo, al menos un diluyente, y al menos un aglutinante para formar una mezcla fluidizada;
  - (b) granular dicha mezcla utilizando una solución de granulación para formar gránulos activos;
- 20 (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante y al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión;
- (d) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión; y
  - (e) recubrimiento con película de los comprimidos.

También como se revela, se proporciona un proceso para preparar un comprimido, que comprende:

- (a) mezclar y fluidizar el ingrediente activo, al menos un diluyente, y al menos un aglutinante para formar una mezcla fluidizada;
  - (b) granular dicha mezcla utilizando una solución de granulación para formar gránulos activos;
  - (c) mezclar los gránulos activos con un desintegrante y al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión;
- 30 (d) formar los comprimidos a partir de la mezcla de compresión; y
- (e) recubrimiento con película de los comprimidos.

Como se menciona anteriormente, el proceso de formación del comprimido revelado incluye una etapa (a) mezclar el ingrediente activo y al menos un diluyente para formar una mezcla de granulación. La mezcla se realiza, por ejemplo, en un granulador de lecho fluido colocando el ingrediente activo y diluyente en el recipiente de un granulador de lecho fluido GLATT® GPCG30 disponible de Glatt Air Technologies de Ramsey, New Jersey o un granulador de lecho fluido GLATT® WSTCD 160/200 disponible del Grupo Glatt de Companies of Binzen, Alemania. El diluyente se puede tamizar opcionalmente antes de mezclar con el activo. Si se tamiza, el diluyente se tamiza con un tamaño de malla US 16, 20, o 24, preferiblemente un tamiz 20. A continuación, el activo y diluyente mezclados se fluidizan en el GLATT® GPCG30 o GLATT® WSTCD 160/200 para formar una mezcla fluidizada, utilizando parámetros de proceso estándar conocidos en la técnica.

35

40

Los ingredientes activos y diluyentes apropiados son como se describen anteriormente para la composición farmacéutica oral.

En una realización alternativa, la etapa (a) incluye la mezcla del ingrediente activo, al menos un diluyente, y al menos aglutinante para formar una mezcla de granulación. El mezclado se lleva a cabo como se ha indicado anteriormente. Los ingredientes activos, diluyentes y aglutinantes apropiados son como se describen anteriormente para la composición farmacéutica oral.

- 5 De acuerdo con lo anterior, en una realización, la mezcla fluidizada revelada incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; y (ii) al menos un diluyente.

- 10 En una realización, la mezcla fluidizada revelada incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 35 a 67, preferiblemente 45 a 57 por ciento en peso; y (ii) al menos un diluyente que está presente en un rango de 33 a 65, preferiblemente 43 a 55 por ciento en peso de la mezcla fluidizada.

En otra realización, la mezcla fluidizada revelada incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; y (ii) celulosa microcristalina.

- 15 En una realización adicional, la mezcla fluidizada revelada incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 35 a 67, preferiblemente 45 a 57 por ciento en peso; y (ii) celulosa microcristalina que está presente en un rango de 33 a 65, preferiblemente 43 a 55 por ciento en peso de la mezcla fluidizada.

- 20 Después de la preparación, la mezcla fluidizada se granula en la etapa (b) utilizando una solución de granulación. La solución de granulación puede ser una solución acuosa, no acuosa o acuosa/no acuosa. La solución puede o no puede incluir el al menos un aglutinante. Es decir, la solución de granulación puede ser una solución acuosa, no acuosa, o acuosa/no acuosa de al menos un aglutinante o en otra realización, el al menos un aglutinante está incluido en la mezcla fluidizada y la solución de granulación es agua, un líquido no acuoso, o un líquido acuoso/no acuoso. La solución acuosa es por supuesto agua o una solución de agua con el al menos un aglutinante. La solución no acuosa incluye, pero no se limita a, alcoholes tales como etanol, o isopropanol; otros orgánicos tales como acetona; o mezclas de alcoholes u otros compuestos orgánicos, tales como una mezcla de acetona/etanol, o una mezcla de acetona/isopropanol; y similares, con o sin el al menos un aglutinante.
- 25

La solución acuosa/no acuosa es, pero no se limita a, agua/etanol, agua/acetona, o mezclas de agua/isopropanol, con o sin el al menos un aglutinante.

- 30 En una realización, la solución acuosa es una solución de un aglutinante 5 a 25, preferiblemente 10 a 25, más preferiblemente 15 a 25 por ciento de al menos en agua purificada (USP). Preferiblemente, la solución acuosa es una solución de povidona al 5 a 25, preferiblemente 10 a 25, más preferiblemente 15 a 25 por ciento en agua purificada (USP). La solución acuosa se prepara por ejemplo en un depósito apropiado con un mezclador de tipo hélice tal como un mezclador Lighting con el cuenco apropiado. La mezcla acuosa se pulveriza sobre la mezcla fluidizada después de la formación de la mezcla fluidizada a una velocidad adecuada para asegurar la formación de gránulos apropiado. Como se sabe en la técnica, la combinación específica de tamaño de lote, la temperatura del aire de entrada, el punto de rocío del aire de entrada, y el volumen de aire de entrada determinará las tasas de pulverización de la solución aglutinante aceptables. Una cantidad adicional de agua se puede adicionar según sea necesario para proporcionar la humedad apropiada de granulación. Al final de la granulación, se puede elevar la temperatura del aire de entrada, para facilitar el proceso de secado hasta que se alcanza un contenido de humedad aceptable (tal como pérdida por secado - LOD). Los gránulos secos se pueden pasar a través de, por ejemplo, un molino de cono, tal como un Comil® disponible de Quadro Engineering Incorporated of Waterloo, Ontario, utilizando una combinación apropiada de tamaño de tamiz y velocidad del impulsor para producir el producto gránulo activo deseado.
- 35
- 40

- 45 De acuerdo con lo anterior, en una realización, los gránulos activos revelado incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) al menos un diluyente; y (iii) al menos un aglutinante.

- 50 En una realización, los gránulos activos revelados incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) celulosa microcristalina; y (iii) povidona.

- 55 En una realización, los gránulos activos revelados incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85, preferiblemente 30 a 60, más preferiblemente 45 a 51 por ciento en peso; (ii) al menos un diluyente, que está presente en un rango de 4 a 93, preferiblemente 31 a 66, más preferiblemente 41 a 49 por ciento en peso; y (iii) al menos un aglutinante, que está presente en un rango de 2 a 11, preferiblemente 4 a 9, más preferiblemente 6 a 8 por ciento en peso de los gránulos activos.

- 5 En una realización, los gránulos activos revelados incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85 por ciento en peso; (ii) celulosa microcristalina, que está presente en un rango de 4 a 93 por ciento en peso; y (iii) povidona, que está presente en un rango de 2 a 11 por ciento en peso de los gránulos activos.
- 10 En una realización, los gránulos activos revelados incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso; (ii) celulosa microcristalina, que está presente en un rango de 31 a 66 por ciento en peso; y (iii) povidona, que está presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso de los gránulos activos.
- 15 En una realización, los gránulos activos revelados incluyen (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 45 a 51 por ciento en peso; (ii) celulosa microcristalina, que está presente en un rango de 41 a 49 por ciento en peso; y (iii) povidona que está presente en un rango de 6 a 8 por ciento en peso de los gránulos activos.
- 20 Después de la preparación, los gránulos activos se mezclan en la etapa (c) con al menos un desintegrante y al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión. Los gránulos activos se pueden mezclar primero con el al menos un desintegrante y a continuación la mezcla de gránulos activos/desintegrante mezclada con al menos un lubricante para formar una mezcla de compresión. Alternativamente, los gránulos activos, el al menos un desintegrante, y el al menos un lubricante se mezclan juntos para formar la mezcla de compresión.
- 25 Los ingredientes se mezclan, por ejemplo, usando una mezcladora en V disponible de Granulair Technologies de Lausana, Suiza o batidora de cubo BULS disponible de Matcon, Incorporated de Sewell, Nueva Jersey, a bajas rpm hasta que se logra la uniformidad de la mezcla. Como se reconoce en la técnica, el tiempo necesario para lograr tal uniformidad variará de acuerdo con la cantidad y el carácter de los ingredientes y equipos de proceso específico.
- 30 Los componentes de la mezcla de compresión, esto es, los gránulos activos, desintegrante, y lubricante son como se describen anteriormente.
- 35 En una realización, la mezcla de compresión descrita incluye (i) gránulos activos; (ii) al menos un desintegrante; y (iii) al menos un lubricante.
- 40 En una realización, la mezcla de compresión revelada incluye (i) gránulos activos que están presentes en un rango de 85 a 99, preferiblemente 87 a 91, más preferiblemente 93 a 96 por ciento en peso; (ii) al menos un desintegrante, que está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso; y (iii) al menos un lubricante que está presente en un rango de 0.1 a 5, preferiblemente 0.6 a 1.3, más preferiblemente 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la mezcla de compresión.
- 45 En una realización, la mezcla de compresión revelada incluye (i) gránulos activos; (ii) almidón glicolato de sodio; y (iii) estearato de magnesio.
- 50 En una realización, la mezcla de compresión revelada incluye (i) gránulos activos que están presentes en un rango de 85 a 99 por ciento en peso; (ii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 1 a 10 por ciento en peso; y (iii) estearato de magnesio, que está presente en un rango de 0.1 a 5 por ciento en peso de la mezcla de compresión.
- 55 En una realización, la mezcla de compresión revelada incluye (i) gránulos activos que están presentes en un rango de 87 a 91 por ciento en peso; (ii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso; y (iii) estearato de magnesio, que está presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso de la mezcla de compresión.
- 60 En una realización, la mezcla de compresión revelada incluye (i) gránulos activos que están presentes en un rango de 93 a 96 por ciento en peso; (ii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso; y (iii) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso de la mezcla de compresión.
- 65 Los comprimidos de núcleo se forman a partir de la mezcla de compresión (etapa (d)) mediante la compresión de la mezcla en forma de comprimidos. Se puede utilizar cualquier medio apropiado para la compresión del comprimido, incluyendo, pero no limitando a, una máquina de perforación única, máquinas de comprimidos giratorias y máquinas de comprimidos instrumentados. En una realización, la formación de comprimidos se realiza mediante una máquina de comprimidos giratoria, por ejemplo, una prensa rotativa de comprimidos de Hata modelo HT-AP18SSU disponible en Elizabeth-Hata Internacional de North Huntingdon, Pensilvania o William Fette GmbH de Schwarzenbek, Alemania. La prensa Hata está equipada con una herramienta cóncava estándar 19.05 x 10.41 mm. Los controles en



proceso de uniformidad de peso, peso medio, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración se aplican durante la carrera de compresión y los ajustes a la prensa de comprimidos se hacen si es necesario. La composición de comprimidos de núcleos es como se describe anteriormente.

- 5 Los comprimidos pueden opcionalmente ser recubiertos con película (etapa (e)) por cualquier medio apropiado. En una realización, los comprimidos son recubiertos con película utilizando un recubrimiento tal como una Compulab Accella Coata disponible de Thomas Engineering, Inc., de Hoffman Estates, Illinois o el Grupo Glatt de Companies de Binzen, Alemania. El recubrimiento de los comprimidos mejorará la aceptación del paciente y controlará el polvo. En una realización, los comprimidos se recubren con 12 por ciento en peso de suspensión acuosa de la suspensión acuosa Opadry® naranja YS-1-13065A disponible de Colorcon, Incorporated de Westpoint, Pensilvania.
- 10 En una realización, los comprimidos son comprimidos de liberación inmediata que contienen 250 mg de N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina.
- 15 En otra realización, los comprimidos tienen una disolución promedio de 80 por ciento o más, preferiblemente 85 por ciento o más, más preferiblemente 90 por ciento o más de disolución del fármaco después de 45 minutos cuando se evalúa utilizando un aparato USP de Tipo II a una velocidad de la pala de 55 rpm en 900 mL de HCl 0.1 N que contiene 2% p/p de Tween 80® a 37°C.
- En una realización, un comprimido incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) al menos un aglutinante; (iii) al menos un desintegrante; y (iv) un recubrimiento de película.
- 20 En una realización, un comprimido incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) al menos un aglutinante; (iii) al menos un desintegrante; (iv) al menos un diluyente; y (v) un recubrimiento de película.
- 25 En una realización, un comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) al menos un aglutinante; (iii) al menos un desintegrante; (iv) al menos un diluyente; (v) un lubricante; y (vi) un recubrimiento de película.
- En una realización, un comprimido revelado incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; y (iv) un recubrimiento de película.
- 30 En una realización, un comprimido incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; (iv) celulosa microcristalina; y (v) un recubrimiento de película.
- 35 En una realización, un comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; (iv) celulosa microcristalina; (v) estearato de magnesio, y (vi) un recubrimiento de película.
- 40 En una realización, un comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85, preferiblemente 30 a 60, más preferiblemente 45 a 51 por ciento en peso; (ii) al menos un aglutinante, que está presente en un rango de 2 a 11, preferiblemente 4 a 9, más preferiblemente 5.5 a 7.5 por ciento en peso; (iii) al menos un desintegrante, que está presente en un rango de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8, más preferiblemente 3.5 a 5.5 por ciento en peso; (iv) al menos un diluyente, que está presente en un rango de 10 a 70, preferiblemente 35 a 50, más preferiblemente 40 a 46 por ciento en peso; (v) al menos un lubricante, que está presente en un rango de 0.1 a 5, preferiblemente 0.6 a 1.3, más preferiblemente 0.8 a 1.2 por ciento en peso, y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.0 a 4, preferiblemente 2.5 a 3.5, más preferiblemente 2.8 a 3.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.
- 45 En una realización, una composición de comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato; (ii) povidona; (iii) almidón glicolato de sodio; (iv) celulosa microcristalina; (v) estearato de magnesio; y (vi) un recubrimiento de película.
- 50 En una realización, una composición de comprimido revelada incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 5 a 85 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 2 a 11 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 1 a 10 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 10 a 70 por ciento en peso; (v) estearato de

magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.1 a 5 por ciento en peso; y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.0 a 4.0 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

5 En una realización, una composición de comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 30 a 47 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso; y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.5 a 3.5 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

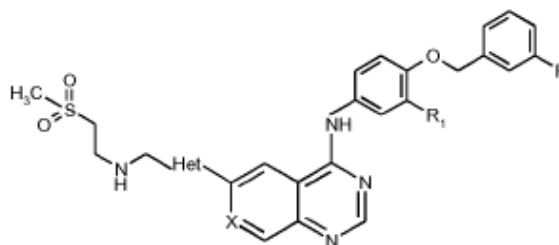
10 En otra realización, una composición de comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso; y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.5 a 3.5 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

15 En una realización, una composición de comprimido de la presente invención incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 42 a 48 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 5.5 a 7.5 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 40 a 46 por ciento en peso; (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso; y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.8 a 3.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

20 En una realización, una composición de comprimido incluye (i) un ingrediente activo que es N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil] amino)metil]-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato que está presente en un rango de 45 a 51 por ciento en peso; (ii) povidona, que está presente en un rango de 5.5 a 7.5 por ciento en peso; (iii) almidón glicolato de sodio, que está presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso; (iv) celulosa microcristalina, que puede estar presente en un rango de 40 a 46 por ciento en peso; (v) estearato de magnesio, que puede estar presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso; y (vi) un recubrimiento de película que está presente en un rango de 2.8 a 3.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.

25 Además de los comprimidos, la composición revelada también se puede administrar en forma de cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, píldoras y cualquier otra forma de dosificación oral conocida en la técnica farmacéutica.

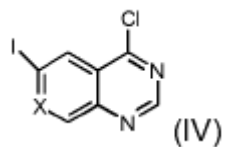
Un método de producción de una sal ditosilato de un compuesto de fórmula (I) se revela en este documento:



(I)

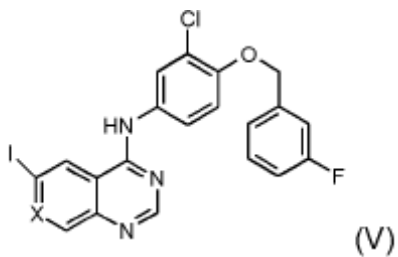
30 o sales o solvatos de los mismos, en donde R<sub>1</sub> es Cl o Br; X es CH, N, o CF; y Het es tiazol o furano; en donde el método comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



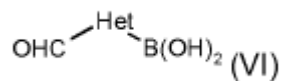
en donde X es CH, N, o CF

con la amina para dar un compuesto de fórmula (V)



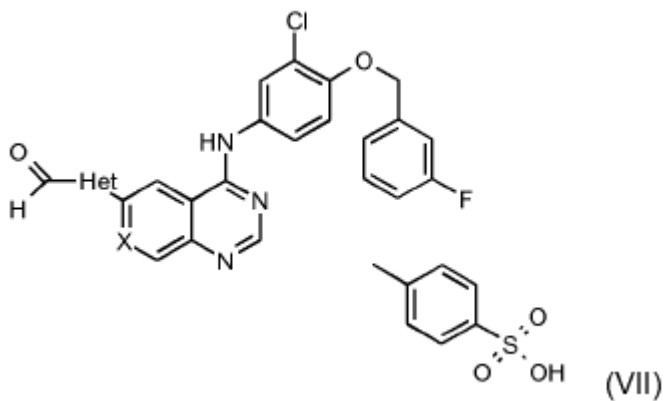
5 en donde X es CH, N, o CF

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con ácido borónico de fórmula (VI):



donde Het es tiazol o furano

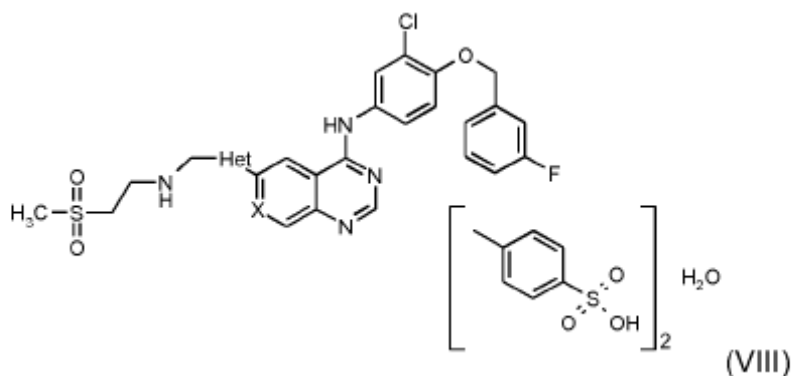
seguido de tratamiento con sal de ácido p-toluenosulfónico para formar un compuesto de fórmula (VII):



10

donde Het es tiazol o furano.

(c) la preparación de la sal ditosilato de un compuesto de fórmula (VII) para formar un compuesto de fórmula (VIII):



en donde X es CH, N, o CF y Het es tiazol o furano; y

(d) recristalizar el compuesto de fórmula (VIII) preparado de acuerdo con la etapa (c) en presencia de tetrahidrofurano (THF).

- 5 También se revela un método de producción de una sal ditosilato de un compuesto de fórmula (I) donde dicho método comprende la etapa de recristalización del compuesto de fórmula (VIII) se realiza en presencia de al menos 20 volúmenes de THF. En realizaciones particulares, el método comprende la etapa de recristalización del compuesto de fórmula (VIII) en presencia de al menos 25 volúmenes de THF, al menos 27 volúmenes de THF, o al menos 30 volúmenes de THF.
- 10 También se revelan métodos de producción de una sal ditosilato de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III).

- 15 También se revela un método de producción de una sal ditosilato de un derivado de *N*-fenil-4-quinazolinamina, donde dicho método comprende la etapa de recristalización del derivado de *N*-fenil-4-quinazolinamina en presencia de al menos 20 volúmenes de THF. En realizaciones particulares, el método comprende la etapa de recristalización del compuesto de fórmula (VIII) en presencia de al menos 25 volúmenes de THF, al menos 27 volúmenes de THF, o al menos 30 volúmenes de THF. En un aspecto, el derivado de *N*-fenil-4-quinazolinamina es *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(metiloxi)-6-[[3-(4-morfolinil)propil]oxi]-4-quinazolinamina.

- 20 Los siguientes ejemplos están destinados solamente para ilustración y no están destinados para limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Los datos físicos dados para los compuestos de ejemplo son compatibles con la estructura asignada de esos compuestos.

### EJEMPLOS

- 25 Como se utiliza en este documento los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the *Journal of the American Chemical Society* o the *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se utilizan abreviaturas estándar de una sola letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se suponen que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en los ejemplos y en toda la memoria:

g (gramos); mg (miligramos);

- 30 L (litros); mL (mililitros);

μL (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada);

mm (milímetros); kN: (kiloNewton); cfm (pies cúbicos por minuto); kP (kilopondio)

M (molar); mM (milimolar);

N (normal); Kg (kilogramo)

- 35 i. v. (intravenosa); mol (moles);

mmol (milimoles); RT (temperatura ambiente);

min (minutos); h (horas);

RSD (desviación estándar relativa); rpm (revoluciones por minuto)

pf (punto de fusión); TLC (cromatografía en capa fina);

T<sub>r</sub> (tiempo de retención); RP (fase inversa);

5 THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido);

EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); HOAc (ácido acético);

POCl<sub>3</sub> (oxicloruro de fósforo); NBu<sub>3</sub> (tri-*n*-butilamina);

MeOH (metanol); IMS (alcohol metilado industrial);

10 DIPEA (diisopropililenamina); PTSA (ácido *p*-tolueno sulfónico);

TMSE (2- (trimetilsilil) etilo); TMS (trimetilsililo);

TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo);

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

15 **Ejemplo 1**

**Preparación de comprimidos de N-(3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-6-[5-{{2-(metano sulfonil)etil}amino}metil]-2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg**

20 La Tabla 1 contiene una descripción de los componentes utilizados en la preparación de una mezcla de granulación y la Tabla 2 contiene una descripción de los componentes utilizados en la preparación de una mezcla de compresión para una realización de comprimidos de N-(3- Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-6-[5-{{2-(metanosulfonil)etil}amino}metil]-2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg para un tamaño de lote de 20,000 comprimidos.

Tabla 1

Componente	Cantidad (mg/tab) *	Cantidad (kg/lote) **	Función
Mezcla de granulación			
Activo <sup>1</sup>	405	8.100	Activo
Celulosa microcristalina NF, Ph Eur, JP	387	7.740	Diluyente
			Deslizante
Povidona USP, Farmacopea Europea, JP <sup>2</sup>	58.5	1.170	Aglutinante
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	qs	Líquido de granulación
Total, de gránulos secos	850.5	17.01	

Componente	Cantidad (mg/tab) *	Cantidad (kg/lote) **	Función
<sup>1</sup> N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina. Preparado de acuerdo con el procedimiento del Esquema B. La cantidad real de la sustancia farmacéutica se puede ajustar basándose en la pureza del lote específico de la sustancia farmacéutica incluida en el lote. La cantidad de diluyente (celulosa microcristalina) se ajusta entonces para mantener un peso de comprimido de núcleo de 900 mg.			
<sup>2</sup> Plasdane K29/32			
<sup>3</sup> Se retira durante el proceso de secado.			
* Basado en el factor de sustancia de fármaco teórica de 1.62 = 1.00			
** Cantidades para una granulación de 20,000 comprimidos.			

Tabla 2

Componente	Cantidad (mg/tab)	Cantidad (kg/lote) *	Función
Mezcla de compresión			
Gránulos <sup>1</sup>	850.5	102.06	Gránulos activos
Almidón glicolato de sodio <sup>2</sup>	40.5	4.86	Desintegrante
Estearato de magnesio	9	1.08	Lubricante
Peso total	900.0	108.0	
Recubrimiento			
Opadry®/Naranja YS-1-13065-A	27.0	3.24	Recubrimiento de película
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	qs	
Peso total del comprimido	927.0	111.24	
<sup>1</sup> Gránulos preparados a partir de la mezcla de granulación de la Tabla 1			
<sup>2</sup> Primojel NF, Pharm Eur, JPE			
<sup>3</sup> Se retira durante el proceso de secado			
* 120000 Comprimidos			

5 Para este ejemplo todos los ingredientes se pesaron a cantidades que estaban de acuerdo con los porcentajes en peso enumerados en las Tablas 1 y 2.

(i) Formación de gránulos activos (Tamaño del lote – 120,000 comprimidos)

10 Se adicionaron N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolin amina ditosilato monohidrato y celulosa microcristalina NF, PH.Eur., JP al recipiente de un granulador Glatt 30. Una solución al 10% de povidona en agua se preparó utilizando un mezclador Lightnin con un tanque apropiado. La N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolin amina ditosilato monohidrato y celulosa microcristalina fueron fluidizados en el recipiente Glat 30 y la pulverización de la solución de povidona al 10% comenzó inmediatamente a aproximadamente 220 g/minuto con una temperatura del aire de entrada de 54°C. El punto de rocío del aire de entrada se mantuvo entre 10-15°C. Después de que se aplicó la solución de povidona, se adicionó agua purificada según sea necesario para obtener una humedad de granulación apropiada. Al final de la granulación se elevó la temperatura del aire de entrada a 60°C y se continuó el secado

15

## ES 2 601 503 T3

hasta que se alcanzó una LOD de aproximadamente 2.5%. Los gránulos activos secos se hicieron pasar a través de un molino de cono Comil Modelo 197S equipado con un tamiz de agujero redondo de 0.075 pulgadas a aproximadamente 1720 RPM (28.6 Hz).

5 Se llevó a cabo el análisis granulométrico y se establecieron los perfiles de densidad compactada. Los análisis granulométricos se realizaron con un agitador de tamiz, Modelo AS200 Digit. Aproximadamente 20 g de gránulos secos activos se colocaron en la parte superior de un conjunto de tamices tarados de malla 20, 30, 40, 60, 100, y 200. La agitación se realizó durante 5 minutos con un ajuste de amplitud de 60 con el pulso en funcionamiento. Este análisis granulométrico reveló poca variación entre lotes de tamaño de partícula de los gránulos activos. Los gránulos se caracterizaron también por la densidad aparente (BD) y la densidad compactada (TD). Se midieron BD y TD de los gránulos mediante la adición de una cantidad pesada de gránulos en 100 mL de cilindro y la medición del volumen inicialmente y después de 25, 50, 200, 500, y 1250 golpes, respectivamente.

BD y TD mostraron una variación mínima entre lotes.

### (ii) Formación de comprimidos

15 Una mezcla de compresión se formó mediante la combinación de los gránulos activos preparados y almidón glicolato de sodio en un depósito que se transfirió a un mezclador de tambor donde los ingredientes se mezclaron durante 15 minutos @ 12 RPM. A continuación, el depósito se retiró del mezclador de tambor y se adicionó estearato de magnesio a la mezcla de gránulos activos y almidón glicolato de sodio. El depósito se selló y se transfirió de nuevo al mezclador de tambor y se mezcla durante 3 minutos @ 12 RPM para obtener la mezcla de compresión. Los comprimidos se comprimieron a partir de la mezcla de compresión utilizando una prensa de comprimidos rotativa Hata modelo HT-AP18SSU equipado con herramienta cóncava estándar de 19.05 x 10.41 mm. La prensa de comprimidos se ajustó para proporcionar comprimidos con las siguientes especificaciones.

Peso de 10 comprimidos	9.00 g
Rango de peso de 10 comprimidos	8.80 - 9.20 g
Peso de comprimido individual	900.0 mg
Rango de peso individual	855.0 - 945.0 mg
Dureza de comprimido promedio diana	18 kp
Rango de dureza individual	9-27 kp
Rango de espesor individual	5.00 - 8.00 mm
Rango de velocidad de compresión	15 - 45 RPM

25 Los comprimidos no recubiertos se caracterizaron por peso, dureza, desintegración y disolución. Los comprimidos se pesaron y se determinó la dureza utilizando, por ejemplo, un instrumento Testlink Dr. Schleuniger® Pharmatron disponible del Dr Schleuniger® Pharmatron of Solothurn, Suiza. La desintegración se determinó en 1 L de agua a 37°C y la disolución del fármaco se evaluó utilizando un aparato USP de Tipo II a una velocidad de paleta de 55 rpm en 900 mL de HCl 0.1 N /2% p/p de Tween 80 a 37°C. A continuación, los resultados para tres grupos de comprimidos:

Peso medio: # 1 = 900.2 ± 1.23 mg; n = 120

# 2 = 902.6 ± 1.28 mg; n = 90

30 # 3 = 901.8 ± 0.99; n = 60

Dureza media: # 1 = 18.6 kp

# 2 = 19.1 kp

# 3 = 18.6 kp

Desintegración: # 1 = 2 min 2 segundos

35 # 2 = 1 minuto 59 segundos

# 3 = 1 minuto 57 segundos

## ES 2 601 503 T3

5 Los comprimidos producidos se recubrieron en un dispositivo de recubrimiento Thomas Engineering Inc., Compu-Lab utilizando suspensión acuosa al 12% p/p de naranja Opadry®/YS-1-13065-A a una velocidad del bombo de 6-8 rpm. Se utilizaron dos boquillas de pulverización (abertura del orificio – 1.2 mm) para suministrar la solución de recubrimiento a una velocidad total de 90-120 g/min. El flujo de aire se mantuvo en 500 a 700 cfm, variando la temperatura del aire de salida de 50 a 63°C. La distancia de la pistola con el lecho se mantuvo de 8.5 a 9 pulgadas. Se aplicó suficiente recubrimiento de película para alcanzar un 3 por ciento en el aumento de peso asumiendo 100% de eficacia del recubrimiento

10 Los comprimidos recubiertos se caracterizaron para la disolución del fármaco utilizando un aparato USP Tipo II a una velocidad de paleta de 55 rpm en 900 mL de HCl 0.1 N /2% p/p de Tween 80 a 37°C. Los resultados a continuación:

% de disolución (45 min): Rango = 81-95%

Media = # 1 = 87

# 2 = 93

# 3 = 94

15 La tabla 3 enumera la composición del comprimido.

Tabla 3

Componente	Cantidad (mg/tab) <sup>2</sup>	Referencia a estándar	Función
Activo <sup>1</sup>	405		Activo
Celulosa microcristalina	387	NF	Diluyente
Povidona	58.5	EP, JP, USP	Aglutinante
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JPE, NF	Líquido de granulación
Almidón glicolato de sodio	40.5	EP, JP, USP	Desintegrante
Estearato de magnesio	9.0	EP, JPE, NF	Lubricante
Opadry® YS-1-13065-A	27	EP <sup>6</sup> , JPE, NF	Recubrimiento de película
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, NF	Solvente de recubrimiento de película
Peso total del comprimido	927		

<sup>1</sup> N- {3-Cloro-4 - [(3-fluorobencil) oxi] fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato, equivalente a 250 mg <sup>1</sup> N- {3-cloro-4 - [(3-fluorobencil) oxi] fenil} - 6- [5 - ({[2- (metanosulfonil) etil] amino} metil) -2-furil] -4-quinazolinamina.

<sup>2</sup> peso del comprimido de núcleo teórico es 900 mg.

<sup>3</sup> eliminada durante el secado.

### Ejemplo 2

20 **Preparación de N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolin amina ditosilato monohidrato**

Se prepara el N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolin amina ditosilato monohidrato de acuerdo con el procedimiento del esquema C de la siguiente manera:

25 Etapa 1- Una suspensión agitada de 3H-6-yodoquinazolin-4-ona en tolueno (5 vols) se trata con tri-n-butilamina (1.2 equiv.), y después se calienta a 70-80°C. Se adiciona oxiclورو de fósforo (1.1 equiv.) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo y se agita a esta temperatura durante al menos 2 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces



a 55°C y se adiciona tolueno (5 vol) seguido de 3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]anilina (1.03 equiv.). A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 70-90°C y se agita durante al menos 2 horas. La suspensión resultante se transfiere a un segundo recipiente. La temperatura se ajusta a 70-75°C y se adiciona una solución acuosa 8 molar de hidróxido de sodio (2 vols), durante 1 hora, seguido de agua (6 vol.) manteniendo los contenidos a 70-85°C. La mezcla se agita a 70-85°C, durante aproximadamente 1 hora y después se enfría a 20-25°C. La suspensión se agita durante aproximadamente 2 horas y el producto se recogió por filtración, y se lavó sucesivamente con agua, hidróxido de sodio acuoso 0.1 molar, agua, e IMS, después se secó a vacío.

5  
10  
15  
20

Etapa 2- Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-yodo-4-quinazolinamina (1 en peso), ácido (5-formil-2-furanil) borónico (0.374 en peso, 1.35 eq) y 10% de paladio sobre carbón vegetal (0.028 en peso de 50% de agua en húmedo) se suspende en etanol (alcoholes metilados industriales, 15 volúmenes) para dar una suspensión de color gris. La suspensión resultante se agita durante 5 minutos y después se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0.396 vols, 1.15 eq.). La suspensión de reacción se calienta a 70°C, durante 3 horas por lo general cuando la reacción es completa (por análisis HPLC). La mezcla es una suspensión espesa verde en este punto que se trata con THF (15 volúmenes) para disolver el producto que ha precipitado, dejando sólo el catalizador Pd/C de la solución. Después la mezcla se filtró en caliente a través del filtro GFA para eliminar el catalizador. El recipiente se enjuagó con IMS (1 vol) y el lavado utilizado para enjuagar el lecho de catalizador. Se adiciona una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1.50 peso, 4.0 eq.) en agua (1.5 volúmenes) a la solución filtrada durante 5 minutos a 65°C. La solución de reacción se enfría a 60°C, con cristalización observada a 60-65°C. A continuación, la suspensión resultante se agita durante al menos 1 hora a 60°C y después se enfrió a 20-25°C y luego se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora adicional. El producto se aisló por filtración y la torta se lavó con IMS (3 vols). El producto se puede almacenar como una torta húmeda o seca.

25  
30  
35

Etapa 3- 5-{4-[(3-Cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)amino]-6-quinazolinil}-2-furancarbaldehído 4-metilbencenosulfonato (1 peso) y 2-(metilsulfonil)etilamina clorhidrato (0.4 peso, 1.60 equiv.) se suspenden en THF (10 volúmenes). Secuencialmente, se adicionan ácido acético (0.354 vol., 4.00 equiv.) y diisopropiletilamina (DIPEA, 1.08 vols, 4.00 equiv.). La solución resultante se agita a 30°-35°C, durante aproximadamente 1 hora después se enfrió a aproximadamente 22°C. A continuación, se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (0.66 en peso, 2.00 equiv.). La mezcla resultante se agita a aproximadamente 22°C, durante 2-4 horas luego se tomaron muestras para análisis HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (25% p/p, 3 vols.) seguido de agua (2 vols.). La fase acuosa se separa a continuación, se extrajo con THF (2 vols) y los extractos de THF combinados luego se lavan dos veces con 25% p/v de solución de cloruro de amonio acuoso (2 x 5 vols). Se prepara una solución de monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TSA, 0.74 en peso, 2.5 equiv.) en agua (1 vol), se calienta a aproximadamente 60°C, y se adicionan semillas de *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina 4-metilbencenosulfonato hidrato. La solución de THF de la base libre se adiciona a la solución de *p*-TSA, durante al menos 1 hora, manteniendo la temperatura del lote a 60±3°C. La suspensión resultante se agita a aproximadamente 60°C durante 1-2 horas, se enfrió a 20-25°C durante una hora y se envejeció a esta temperatura durante aproximadamente 1 hr. El sólido se recoge por filtración, se lava con 95:5 de THF: Agua (3 x 2 volúmenes) y se secó en vacío a aproximadamente 35°C, para dar el *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina 4-metilbencenosulfonato hidrato como sólido cristalino de color amarillo brillante.

40  
45  
50

Etapa 4- Una suspensión de *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina 4-metilbencenosulfonato hidrato (1.00 rel. peso) en tetrahidrofurano acuoso (80:20 THF:Agua, 17 vols) se calienta a 63-64°C y se mantiene durante al menos 30 min hasta que se forma una solución. La solución se aclara mientras se calienta y se aplica una línea lavado (80:20 THF:Agua, 0.5 vol). Se adiciona THF (15.5 vols), durante aproximadamente 1 hora mientras se mantiene la temperatura a 60-63°C y la solución se siembra con GW572016F (0.002 rel. en peso). El lote se mantiene a 60-63°C durante al menos 30 minutos para permitir que la cristalización se establezca. El lote se enfría a aproximadamente 5°C, durante aproximadamente 2 horas y el producto se aísla por filtración. Se lava dos veces con THF acuoso (90:10 THF:Agua, 2 x 2 vols), seguido una vez con THF acuoso (19:1 THF: Agua, 1 x 2 vols). El lote se secó a vacío hasta 45°C para dar *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina 4-metilbencenosulfonato hidrato como sólido cristalino de color amarillo brillante.

### Ejemplo 3

#### Preparación de comprimidos de *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorobencil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metanosulfonil)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg

55

La Tabla 4 contiene una descripción de los componentes utilizados en la preparación de una mezcla de granulación y la Tabla 5 contiene una descripción de los componentes utilizados en la preparación de una mezcla de compresión para una realización de comprimidos de 250 mg de *N*-(3-Cloro-4-[[3-fluorobencil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metanosulfonil)etil]amino]metil]-2-furil]-4-quinazolinamina, para un tamaño de lote de 120,000 comprimidos.

Tabla 4

ES 2 601 503 T3

Componente	Cantidad (mg/tab)*	Cantidad (kg/lote) **	Función
<u>Mezcla de granulación</u>			
Activo <sup>1</sup>	405	48.6	Activo
Celulosa microcristalina NF, Ph Eur, JP	387	46.44	Diluyente Deslizante
Povidona USP, Ph Eur, JP	58.5	7.02	Aglutinante
Agua purificada <sup>2</sup>	qs	qs	Líquido de granulación
Total de gránulos secos	850.5	102.06	
<sup>1</sup> N- {3-Cloro-4 - [(3-fluorobencil) oxi] fenil} -6- [5 - ({[2- (metanosulfonil) etil] amino} metil) -2-furil] -4-quinazolinamina. Preparado de acuerdo con el procedimiento del Esquema B. La cantidad real de sustancia de fármaco se puede ajustar con base en la pureza del lote específico de sustancia de fármaco incluidos en el lote. La cantidad de diluyente (celulosa microcristalina) se ajusta entonces para mantener un peso de comprimido de núcleo de 900 mg. <sup>2</sup> Se retira durante el proceso de secado. * Basado en el factor de sustancia de fármaco teórico de 1.62 = 1.00 ** Las cantidades para una granulación de 120,000 comprimidos.			

Tabla 5

Componente	Cantidad (mg/tab)	Cantidad (kg/lote) *	Función
<u>Mezcla de compresión</u>			
Gránulos <sup>1</sup>	850.5	306.18	Gránulos activos
Almidón glicolato de sodio	40.5	14.58	Desintegrante
Estearato de magnesio	9	3.24	Lubricante
Peso total	900.0	324.0	
Recubrimiento			
Opadry®/Naranja YS-1-13065-A	27.0	9.72	Recubrimiento de película
Agua purificada <sup>2</sup>	qs	qs	
Peso total del comprimido	927.0	333.72	
<sup>1</sup> Gránulos preparados a partir de la mezcla de granulación de la Tabla 4 <sup>2</sup> Se retira durante el proceso de secado * 360,000 Comprimidos			

5 Para este ejemplo, todos los ingredientes se pesaron a cantidades que eran compatibles con los porcentajes en peso citados en las Tablas 4 y 5.

(i) Formación de gránulos activos (Tamaño del lote – 120,000 comprimidos)

Se adicionaron N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil) etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato y celulosa microcristalina NF, PH.Eur., JP al recipiente de un granulador Glatt WSTCD

160/200. Una solución al 20% de povidona en agua se preparó utilizando un mezclador Lightnin con un tanque apropiado. Las N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil) oxifenil]-6-[5-{{2-(metanosulfonil) etil}amino}metil]-2-furil}- 4-quinazolin amina ditosilato monohidrato y celulosa microcristalina fueron fluidizadas en el recipiente 160/200 tazón Glatt WSTCD e inmediatamente comienza la pulverización de la solución de povidona al 20% a aproximadamente 2.000 g/minuto con una temperatura del aire de entrada de 58°C. La humedad del aire de entrada se mantuvo por debajo de 10 g/kg. Después de que se aplicó la solución de povidona, se adicionó agua purificada según sea necesario para obtener una humedad de granulación apropiada. Al final de la granulación se elevó la temperatura del aire de entrada a 60°C y se continuó el secado hasta que se alcanzó un LOD de aproximadamente 2.5%. Los gránulos activos secos se pasaron a través de un molino de cono Comil Modelo 196S equipado con un tamiz de agujero redondo de 0.075 pulgadas a aproximadamente 1000 RPM.

Se llevó a cabo el análisis de granulación y se establecieron los perfiles de densidad compactada. El análisis granulométrico se realizó con un agitador de tamiz Retsch, Modelo AS200 Digit. Aproximadamente 20 g de gránulos secos activos se colocaron en la parte superior de un conjunto de tamices tarados de 20, 30, 40, 60, 100, y 200 de malla. El sarandeo se realizó durante 5 minutos con un ajuste de amplitud de 60 con el pulso en funcionamiento. Este análisis granulométrico reveló poca variación entre lotes de tamaño de partícula de los gránulos activos. Los gránulos se caracterizaron también por la densidad aparente (BD) y la densidad compactada (TD). BD y TD de los gránulos se midió mediante la adición de una cantidad pesada de gránulos en una probeta de 100 mL y la medición del volumen inicialmente y después de 25, 50, 100, 200, 300, 500, y 1250, golpes respectivamente.

(ii) Formación de comprimidos

Una mezcla de compresión se formó mediante la combinación de los gránulos activos preparados y almidón glicolato de sodio en un depósito que se transfirió a un recipiente de mezclado, donde los ingredientes se mezclaron durante 15 minutos @ 17 RPM. A continuación, el depósito se retiró del mezclador de tambor y se adicionó estearato de magnesio a la mezcla de gránulos activos y almidón glicolato de sodio. El depósito se selló y se transfiere de nuevo al mezclador de tambor y se mezcla durante 3 minutos @ 17 RPM para obtener la mezcla de compresión. Los comprimidos se comprimen a partir de la mezcla de compresión utilizando una prensa de comprimidos rotativa modelo de Fette 2090 dotada con una herramienta cóncava estándar de 19.05 x 10.41 mm. La prensa de comprimidos se ajustó para proporcionar comprimidos con las siguientes especificaciones.

Peso de 10 comprimidos	9.00 g
Rango de peso de 10 comprimidos	8.80 - 9.20 g
Peso de comprimido individual	900.0 mg
Rango de peso individual	855.0 - 945.0 mg
Dureza de comprimido promedio diana	18 kp
Rango de dureza individual	9-27 kp
Rango de espesor individual	5.00 - 8.00 mm
Rango de velocidad de compresión	40,000 - 100,000 tpm

Los comprimidos no recubiertos se caracterizaron por peso, dureza, desintegración y disolución. Los comprimidos se pesaron y se determinó la dureza utilizando, por ejemplo, un instrumento Testlink Dr. Schleuniger® Pharmatron disponible del Dr Schleuniger® Pharmatron of Solothurn, Suiza. La desintegración se determinó en 900 mL de agua a 37°C y la disolución del fármaco se evaluó utilizando un aparato USP de Tipo II a una velocidad de paleta de 55 rpm en 900 mL de HCl 0.1 N que contiene 2% p/p de Tween 80 a 37°C.

Los comprimidos producidos se recubrieron en un dispositivo de recubrimiento GLATT® 1500 utilizando suspensión acuosa al 12% p/p de naranja Opadry®/YS-1-13065-A a una velocidad del bombo de 5-7 rpm. Se utilizaron cinco boquillas de pulverización (abertura del orificio – 1.2 mm) para suministrar la solución de recubrimiento a una velocidad total de 450 a 550 g/min. El flujo de aire se mantuvo en 3800 - 4200 cmh, variando la temperatura del aire de salida de 50 a 70°C. La distancia de la pistola con el lecho se mantuvo de 18–30 cm. Se aplicó suficiente recubrimiento de película para alcanzar un 3 por ciento en el aumento de peso asumiendo 100% de eficacia del recubrimiento

Los comprimidos recubiertos se caracterizaron para la disolución del fármaco utilizando un aparato USP Tipo II a una velocidad de paleta de 55 rpm en 900 mL de HCl 0.1 N que contiene 2% p/p de Tween 80 a 37°C. =

La Tabla 6 enumera la composición del comprimido.

Tabla 6

Componente	Cantidad (mg/tab) <sup>2</sup>	Referencia a estándar	Función
Activo <sup>1</sup>	405		Activo
Celulosa microcristalina	387	EP, JPE, NF	Diluyente
Povidona	58.5	EP, JP, USP	Aglutinante
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, USP	Líquido de granulación
Almidón glicolato de sodio	40.5	EP, JPE, USP	Desintegrante
Estearato de magnesio	9.0	EP, JPE, NF	Lubricante
Opadry® YS-1-13065-A	27	N/A	Recubrimiento de película
Agua purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, USP	Solvente de recubrimiento de película
Peso total del comprimido	927		

<sup>1</sup> N- {3-Cloro-4 - [(3-fluorobencil) oxi] fenil} -6- [5 - ({[2- (metanosulfonyl) etil] amino} metil) -2-furil] -4-quinazolinamina ditosilato monohidrato, equivalente a 250 mg de <sup>1</sup> N- {3-cloro-4 - [(3-fluorobencil) oxi] fenil} - 6- [5 - ({[2- (metanosulfonyl) etil] amino} metil) -2-furil] -4-quinazolinamina.

<sup>2</sup> Peso del comprimido de núcleo teórico es 900 mg.

<sup>3</sup> Eliminada durante el secado.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral, que es una composición de comprimido de núcleo, que comprende:
  - (i) N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso;
  - 5 (ii) povidona presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso;
  - (iii) almidón glicolato de sodio presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso;
  - (iv) celulosa microcristalina presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; y
  - (v) estearato de magnesio presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso.
2. La composición farmacéutica oral de la reivindicación 1, en donde:
  - 10 (i) dicho N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil) oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato está presente en un rango de 42 a 48 por ciento en peso;
  - (ii) dicha povidona está presente en un rango de 5.5 a 7.5 por ciento en peso;
  - (iii) dicho almidón glicolato de sodio está presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso;
  - (iv) dicha celulosa microcristalina está presente en un rango de 40 a 46 por ciento en peso; y
  - 15 (v) dicho estearato de magnesio, está presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso.
3. Una composición farmacéutica oral, que es una composición de comprimido, que comprende:
  - (i) N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 30 a 60 por ciento en peso;
  - (ii) povidona presente en un rango de 4 a 9 por ciento en peso;
  - 20 (iii) almidón glicolato de sodio presente en un rango de 2 a 8 por ciento en peso;
  - (iv) celulosa microcristalina presente en un rango de 35 a 50 por ciento en peso; y
  - (v) estearato de magnesio presente en un rango de 0.6 a 1.3 por ciento en peso; y
  - (vi) un recubrimiento de película presente en un rango de 2.5 a 3.5 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.
- 25 4. La composición farmacéutica oral de la reivindicación 3, que comprende:
  - (i) N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil) oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 42 a 48 por ciento en peso;
  - (ii) povidona presente en un rango de 5.5 a 7.5 por ciento en peso;
  - (iii) almidón glicolato de sodio presente en un rango de 3.5 a 5.5 por ciento en peso;
  - 30 (iv) celulosa microcristalina presente en un rango de 40 a 46 por ciento en peso;
  - (v) estearato de magnesio, presente en un rango de 0.8 a 1.2 por ciento en peso; y
  - (vi) un recubrimiento de película presente en un rango de 2.8 a 3.2 por ciento en peso de la composición de comprimido de núcleo.
5. La composición farmacéutica oral de la reivindicación 3, que comprende:
  - 35 N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil] amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato presente en un rango de 30 a 47 por ciento en peso.
6. La composición farmacéutica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en terapia.