

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 020**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/IB2014/059424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136048**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14711613 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2964200**

54 Título: **Formulaciones de compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**06.03.2013 US 201361773492 P**

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

**26.09.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KOCHHAR, CHARU y**

**QUINTON, JACQUES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 634 020 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de compuestos orgánicos

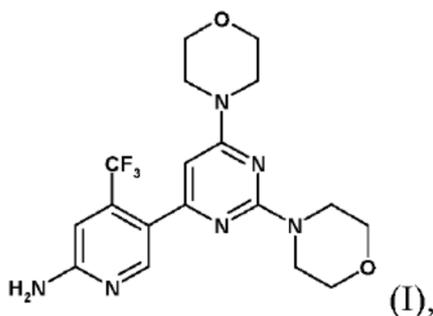
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden el compuesto inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa, 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, estearil fumarato de sodio, y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. La presente invención también se refiere a los procesos para su preparación y a su uso como medicamentos para el tratamiento de cáncer.

Antecedentes de la divulgación

10 En las células normales, la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) es un regulador de múltiples funciones celulares, incluyendo la síntesis de proteínas y el metabolismo de glucosa, la supervivencia y el crecimiento celular, la proliferación, la capacidad de recuperación y la reparación celular, la migración celular, y la angiogénesis. Hay evidencia sustancial de que en muchos tumores la vía de señalización PI3K se activa de forma constitutiva. La activación de la vía PI3K a través de ampliaciones o mutaciones en la subunidad catalítica (PIK3CA) o la inactivación  
15 de reguladores negativos (por ejemplo, PTEN) da como resultado la señalización constitutiva y oncogenicidad. La desregulación de la vía PI3K se establece como uno de los acontecimientos más frecuentes en diversos cánceres humanos, incluyendo pero sin limitarse a cáncer de páncreas, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

El compuesto derivado de pirimidina específico de fórmula (I)



20 y sus sales aceptables para uso farmacéutico son inhibidores de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) que pueden utilizarse para el tratamiento de cáncer. El compuesto de fórmula (I) tiene la denominación química 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina. Estos compuestos y su preparación se divulgan en el documento WO2007/084786. Tal derivado de pirimidina probó ser un inhibidor efectivo de PI3K, por ejemplo WO2007/084786 y S. Maira et al, Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328 (2012), que muestra amplia actividad contra un gran panel  
25 de líneas celulares cancerígenas humanas cultivadas. JC Bendell et al., Journal of Clinical Oncology 30:282-290 (2012), divulgan la administración oral una vez al día de BKM120 en cápsulas. La administración de agentes farmacéuticos a través de la vía oral es ventajosa con respecto a otras vías de administración (por ejemplo, parenteral), ya que permite la auto-administración por los pacientes en lugar de la administración por un médico, enfermera o personal paramédico.

30 Sin embargo, el compuesto inhibidor de PI3K 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina y sus sales aceptables para uso farmacéutico son difíciles de formular debido a sus propiedades físicoquímicas, y no es trivial hacer composiciones farmacéuticas sólidas de una manera robusta y fiable. Por ejemplo, este compuesto muestra una mala fluidez y significativa tendencia a la adhesión. Debido a estas propiedades físicoquímicas, se ha descubierto que este compuesto es difícil de formular en composiciones farmacéuticas. Incluso cuando se formulan  
35 con los lubricantes comunes (por ejemplo, estearato de magnesio), el compuesto permanece pegajoso y es difícil de manejar en una máquina de formación de comprimidos. Otras formulaciones de este compuesto mostraron pobre compresibilidad. De acuerdo con ello, se necesita desarrollar una composición farmacéutica sólida robusta y adecuada que supere los problemas anteriores relacionados con las propiedades del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que una composición farmacéutica sólida robusta que comprende el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo puede prepararse en forma conveniente utilizando una compresión por rodillo cuando se utiliza estearil fumarato de sodio como lubricante. Estas composiciones farmacéuticas sólidas superan los problemas anteriores y exhiben ninguna o mínima tendencia de pegajosidad y suficiente compresibilidad y dureza para la administración  
45 robusta y confiable de este compuesto o sus sales aceptables para uso farmacéutico a pacientes que lo necesitan.

## Resumen de la divulgación

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, en donde la composición farmacéutica contiene una pluralidad de gránulos con una fase interna y una fase externa, y en donde dicha fase interna y fase externa de los gránulos ambas incluyen estearil fumarato de sodio.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, en donde dicha composición se prepara mediante compresión por rodillo, y en donde dicha composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida es un comprimido recubierto con una película.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, y opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende las etapas de:

(a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,

(b) cribar o tamizar el material mezclado,

(c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,

(d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,

(e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y

(f) opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un comprimido recubierto con una película que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y opcionalmente aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un comprimido recubierto con una película que comprende las etapas de:

(a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,

(b) cribar o tamizar el material mezclado,

- (c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,
- (d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,
- (e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y
- 5 (f) comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y
- (g) aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

En una realización, la presente invención proporciona la composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención para su uso para el tratamiento de cáncer.

- 10 En una realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. En una realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo a un paciente que sufre de dicho cáncer.

15 Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 muestra imágenes fotográficas que muestran la significativa pegajosidad y adherencia del comprimido (es decir, adherencia de polvo a la superficie del troquel del comprimido) de una composición farmacéutica de compresión directa previa que comprende el compuesto sal de clorhidrato de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina y el lubricante estearato de magnesio vegetal (2% en peso con respecto al peso de la composición total), al troquel del comprimido.

La Figura 2 muestra imágenes fotográficas que muestran la mínima a falta de pegajosidad y adherencia de la composición farmacéutica sólida del Ejemplo 2.

La Figura 3 muestra imágenes fotográficas que muestran a mínima a falta de pegajosidad y adherencia de la composición farmacéutica sólida del Ejemplo 4.

- 25 La Figura 4 muestra la tasa de disolución medida para la composición farmacéutica del Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra la tasa de disolución medida para la composición farmacéutica del Ejemplo 3.

Descripción detallada de la divulgación

- 30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. En particular, la presente invención proporciona formas de dosificación oral que comprenden dicha composición farmacéutica sólida.

Tal como se utiliza en la presente, los siguientes términos tienen los significados tal como se describe para los mismos a menos que se especifique lo contrario:

- 35 El término "composición farmacéutica" o "formulación" significa una mezcla física que contiene un compuesto terapéutico que se administra a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, con el fin de prevenir, tratar o controlar una enfermedad en particular o condición que afecta al sujeto. El término "composición farmacéutica" o "formulación" tal como se utiliza en la presente, por ejemplo, también comprende una mezcla física íntima formada a alta presión y temperatura.

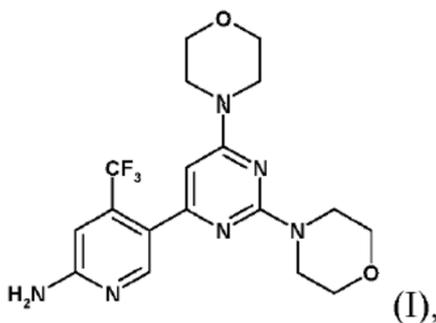
- 40 El término "aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación, que son, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuadas para el contacto con los tejidos de un sujeto, especialmente en seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 45 Los términos "vehículo aceptable para uso farmacéutico" y "vehículo" se refieren a cualquier material inerte y aceptable para uso farmacéutico que no tiene sustancialmente actividad biológica, y constituye una parte sustancial de la formulación.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad o concentración que es efectiva en reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de una enfermedad o condición que afecta a un sujeto. El término "controlar" pretende hacer referencia a todos los procesos en donde puede haber una disminución, interrupción

detención o interrupción del avance de las enfermedades y afecciones que afectan al mamífero. Sin embargo, "controlar" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y condición.

- 5 La frase "forma de dosificación oral" se refiere a una composición farmacéutica que se prepara para la administración a un sujeto a través de la vía de administración oral. Los ejemplos de formas de dosificación orales conocidas, incluyen, sin limitación, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, polvos, pastillas, gránulos, suspensiones, soluciones, soluciones y pre-concentrados de soluciones, emulsiones y pre-concentrados de emulsiones, etc. En algunos aspectos, los polvos, pellas, gránulos y comprimidos se pueden revestir con un polímero adecuado o un material de recubrimiento convencional para lograr, por ejemplo, una mayor estabilidad en el tracto gastrointestinal, o para lograr la velocidad de liberación deseada. Por otra parte, las cápsulas que contienen un polvo, pellas o gránulos se pueden recubrir adicionalmente. Los comprimidos pueden ser marcados para facilitar la división de la dosificación. Alternativamente, las formas de dosificación de la presente invención pueden ser formas de dosificación unitarias en donde una forma de dosificación unitaria tiene por objeto proporcionar una dosis terapéutica por administración o en donde las formas de dosificación unitarias múltiples están destinadas a administrar la dosis terapéutica total por administración.
- 10 El término "tratar", "tratando", o "tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y/o terapéutico así como el retraso del avance de una enfermedad o trastorno. El término "retraso del avance" tal como se utiliza en la presente significa la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que está en una pre-etapa o en una fase temprana del cáncer a ser tratado, en cuyos pacientes por ejemplo se diagnostica una pre-forma de la enfermedad correspondiente o cuyo sujeto está en una condición, por ejemplo durante un tratamiento médico, en virtud del cual es probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente. Preferiblemente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere al tratamiento terapéutico, así como el retraso del avance de una enfermedad o trastorno.
- 15 Los términos "administración" y "administrar" se refieren a la manera en que un compuesto terapéutico es presentado a un sujeto.
- 20 El término "administración oral" representa cualquier forma de administración en el que un compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral tragando, masticando o chupando una forma de dosificación oral. Las formas de dosificación orales sólidas están destinadas tradicionalmente a liberar sustancialmente y/o suministrar el agente activo en el tracto gastrointestinal más allá de la boca y/o la cavidad bucal. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos convencionales, cápsulas, comprimidos oblongos, etc.
- 25 El término "sujeto" o "paciente" se pretende que incluya animales. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, animales transgénicos no humanos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, está en riesgo de padecer, o potencialmente es capaz de padecer cánceres.
- 30 Los términos "que comprende" y "que incluye" se utilizan en la presente en su sentido no limitativo e indefinido a menos que se indique lo contrario.
- 35 Los términos "un" y "una" y "el" y referencias similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o esté claramente refutado por contexto. Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, y similares, este término designa también un único compuesto, sal o similar.
- 40 Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" tal como se utiliza en la presente se utilizan para proporcionar flexibilidad a un criterio de valoración de rango numérico al establecer que un determinado valor puede estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final representando las variaciones que se podrían ver en las mediciones tomadas entre los diferentes instrumentos, muestras y preparaciones de muestra. El término "aproximadamente" y "alrededor de" por lo general significa dentro del 10%, más preferiblemente dentro del 5%, y aún más preferiblemente dentro del 1% de un valor o rango dado.
- 45 Tal como se utiliza en la presente, una pluralidad de ítems, elementos estructurales, elementos de la composición, y/o materiales se puede presentar en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas deben ser interpretadas como si cada miembro de la lista se identifica de forma individual como miembro único y separado. Por lo tanto, ningún miembro individual de esa lista debe ser interpretado como un equivalente de hecho de cualquier otro miembro de la misma lista únicamente en base a su presentación en un grupo común y sin indicios de lo contrario.
- 50 El documento WO2007/084786 describe compuestos específicos derivados de pirimidina, que han sido descritos para inhibir la actividad de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y que son útiles para el tratamiento de cáncer. El compuesto derivado de pirimidina específico de fórmula (I)



(también referido como o "compuesto de fórmula (I)" o "Compuesto A") y sus sales aceptables para uso farmacéutico están previstos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención. El compuesto de fórmula (I) tiene la denominación química 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina. Este compuesto, sus sales aceptables para uso farmacéutico, y su preparación se divulgan en el documento WO2007/084786, que por el presente se incorpora por referencia en su totalidad, por ejemplo, Ejemplo 10. Dicho derivado de pirimidina probó ser un inhibidor eficaz de PI3K, por ejemplo WO2007/084786 y S. Maira et al, *Molecular Cancer Therapeutics* 11:317-328 (2012), que muestra una amplia actividad contra un gran panel de líneas celulares cancerígenas humanas cultivadas.

El compuesto de fórmula (I) puede estar presente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de base libre o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo. Tales sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final, y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o base, respectivamente. Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2 hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3 fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, cloruro y butilo, bromuros, yoduros y; sulfatos de dialquilo tal como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo, haluros de cadena larga tal como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido aceptables para uso farmacéutico incluyen ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y dichos ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p toluenosulfónico, ácido cítrico, y aminoácidos ácidos tal como ácido aspártico y ácido glutámico.

Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinos térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio así como sales de amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina y similares, aminoácidos básicos tal como arginina, lisina y ornitina.

Una forma de sal preferida es la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con la presente invención, el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 30% y mucho más preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 22%, en peso con respecto al peso total de la composición total. En una realización, el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva que varía de entre 20 a 22% en peso con respecto al peso total de la composición total.

Además del compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable para uso farmacéutico, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención además comprenden el lubricante estearil fumarato de sodio.

5 Es generalmente conocido que los lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol) se pueden utilizar en la fase externa de composiciones farmacéuticas para minimizar la pegajosidad al equipo de proceso. Sin embargo, se ha descubierto que el compuesto de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico plantean retos de formulación significativos debido a sus propiedades fisicoquímicas. El compuesto de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico permanece pegajoso y es difícil de manejar en una máquina de formación de comprimidos incluso cuando se formula con la mayoría de los lubricantes comunes, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, talco, sílice

10 Estearil fumarato de sodio ( $C_{22}H_{39}NaO_4$ , Número CAS 4070-80-8) es un lubricante con carácter hidrófilo que se utiliza en la formulación de cápsulas y comprimidos típicamente en concentraciones de 0,5% a 2,0% p/p. Está disponible comercialmente en varios proveedores, incluso bajo el nombre comercial de Pruv® por JRS Pharma LP (Patterson, Nueva York, Estados Unidos).

15 Sorprendentemente se ha descubierto que el uso del lubricante específico estearil fumarato de sodio en la formulación del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo mediante compresión por rodillo mejora significativamente y/o elimina la tendencia a la pegajosidad. Además, la composición farmacéutica resultante tiene suficiente dureza para un producto robusto.

20 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional y se preparan mediante compresión por rodillo. Estas composiciones farmacéuticas sólidas y las realizaciones que se describen en la presente también son referidas como "composiciones farmacéuticas sólidas comprimidas por rodillo de la presente invención" o "composiciones farmacéuticas de la presente invención".

25 De acuerdo con la presente invención, el estearil fumarato de sodio está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% en peso con respecto al peso total de la composición total, por ejemplo, aproximadamente 3% a aproximadamente 6% en peso con respecto al peso total de la composición total, por ejemplo, aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso con respecto al peso total de la composición total. En una realización preferida, el estearil fumarato de sodio está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de 3% a 5% en peso con respecto al peso total de la composición total.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante compresión por rodillo. La compresión por rodillo utiliza un equipo que esencialmente utiliza dos rodillos que ruedan uno hacia otro. Un ariete hidráulico fuerza uno de los rodillos contra el otro para ejercer una fuerza de compresión contra las partículas molidas alimentadas en la compactadora por rodillo a través de un sistema transportador de husillos. De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas puede prepararse mediante el método que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, y opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

35 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante el método que comprende las etapas de:

40 (a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,

(b) cribar o tamizar el material mezclado,

(c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,

45 (d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,

(e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y

(f) opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

50 Existen numerosos métodos conocidos de granulación, tamizado y mezclado empleados en el arte, por ejemplo, mezclar en una mezcladora de caída libre o de inclinación, comprimir para generar comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria o de troquel simple o compresión en un equipo de compresión por rodillo.

La etapa de cribado o tamizado puede lograrse utilizando cualquier medio apropiado, por ejemplo, utilizando tamizado oscilante o tamices vibratorios/manuales o molinos de detección disponibles comercialmente equipados con el tamiz de tamaño adecuado. Un experto en el arte podrá contar con la experiencia y conocimiento de la forma de determinar

y seleccionar el tamiz de tamaño adecuado para la etapa de cribado o tamizado. Por ejemplo, la etapa de cribado o tamizado se puede realizar utilizando un molino de cribado Quadro-Cornil equipado con el tamiz de tamaño apropiado, por ejemplo 1,0 mm. Típicamente, el compuesto de fórmula (I) o sus sales aceptables para uso farmacéutico, o su granulado se envían a un recipiente adecuado, tal como una mezcladora de tolva cilíndrica.

- 5 La etapa de compresión por rodillo se realiza utilizando una compactadora por rodillo con una fuerza de compresión que varía de aproximadamente 3600 kPa a aproximadamente 19,400 kPa, preferiblemente aproximadamente 4,000 kPa a 6,000 kPa, mucho más preferiblemente se emplea aproximadamente 5,000 kPa. Preferiblemente el dispositivo utilizado es un compactador de rodillo TFC220 de Vector Corporation. Mediante el uso de este equipo, la velocidad del husillo se ajusta adecuadamente para asegurar la calidad adecuada del material comprimido por rodillo.
- 10 Preferiblemente, la velocidad de husillo es mayor que aproximadamente 5 rpm, preferiblemente aproximadamente 5 rpm a aproximadamente 35 rpm. Además, al utilizar este equipo, la velocidad de rodillo se ajusta en forma apropiada para asegurar la calidad adecuada del material comprimido por rodillo. Preferiblemente, la velocidad de rodillo es aproximadamente 2 rpm a aproximadamente 14 rpm, mucho más preferiblemente aproximadamente 4 rpm.

- 15 La etapa de molienda/cribado puede realizarse utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, el material comprimido por rodillo (que forma la "fase interna" de los gránulos resultantes) se muele a través de un molino de cribado o tamiz/molino oscilante con un tamiz de al menos 1,0 mm de tamaño de malla, tal como 1,0 o 1,2 mm. Preferiblemente, el material comprimido por rodillo se tamiza utilizando un molino de cribado Quadro-Cornil equipado con un tamiz de 1,0 mm. Esta etapa de molienda/cribado produce una pluralidad de gránulos.

- 20 La etapa de mezclado de los gránulos junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional (que forma la "fase externa" de los gránulos resultantes) puede realizarse en una mezcladora de tolva cilíndrica. La etapa de mezclado produce una pluralidad de gránulos con una fase interna y una fase externa.

- 25 Los gránulos resultantes pueden comprimirse para generar una forma de dosificación sólida comprimida usando una prensa rotatoria adecuada, incluyendo sin limitarse a una prensa de comprimidos B&D PZ-Uno preferiblemente con una matriz/troquel asistido equipada con herramientas apropiadas en el peso de comprimido objetivo requerido. En una realización preferida, la prensa rotatoria es una prensa de comprimidos B&D PZ-Uno c con una matriz/troquel asistido equipada con herramienta redonda R18 de 9 mm en el peso de comprimido objetivo requerido de 250 mg.

- 30 Alternativamente, los gránulos resultantes se pueden comprimir en formas de dosificación sólidas tales como píldoras, pastillas o comprimidos oblongos o se pueden llenar generando formas de dosificación sólidas tales como cápsulas o sachets.

Preferiblemente, los gránulos resultantes se comprimen generando una forma de dosificación sólida que es un comprimido.

- 35 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, en donde la composición farmacéutica contiene una pluralidad de gránulos con una fase interna y una fase externa, y en donde dicha fase interna y fase externa de los gránulos ambas incluyen estearil fumarato de sodio.

- 40 En una realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida se administra por vía oral. Los ejemplos de formas de dosificación orales, sólidas, apropiadas incluyen, pero sin limitarse a, comprimidos, píldoras, pastillas, comprimidos oblongos, capsulas o sachets.

- 45 En la realización preferida, la forma de dosificación oral sólida es un comprimido. Después de que los gránulos se mezclan con los componentes de la fase externa, pueden comprimirse o moldearse para generar un comprimido monolítico.

- 50 Cualquier cápsula como se conoce en el arte puede ser utilizada para encapsular la composición farmacéutica de la presente invención. Un ejemplo de tal cápsula son las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo CONI-SNAP fabricada por Capsugel de Morris Plains, NJ. Los tamaños adecuados para tales cápsulas incluyen, pero no se limitan a tamaños No. 00 a 5.

- 55 En una realización preferida, esta invención está dirigida a las formas de dosificación orales, sólidas que comprenden la composición farmacéutica de la presente invención y que son recubiertas con película. Los recubrimientos con película adecuados son conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. Típicamente, los materiales de recubrimiento de película son polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, y hidroxipropilmetilcelulosa o similares. Los ingredientes de la composición de recubrimiento de película pueden incluir plastificantes, por ejemplo.,

polietilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol 6000), trietilcitrate, ftalato de dietilo, propilenglicol, glicerina en cantidades convencionales, así como opacificantes tal como dióxido de titanio, colorantes y, por ejemplo, óxido de hierro, lacas de aluminio, etc. Típicamente, un material de recubrimiento de película se aplica en una cantidad tal para proporcionar un recubrimiento de película que oscila de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso de la forma de dosificación oral sólida total. Preferiblemente se utilizan mezclas secas como mezclas Sepifilm o Opadry preparadas por Colorcon Corp. Estos productos son premezclas secas preparadas individualmente de polímeros formadores de película, opacificantes, colorantes y plastificantes que son además procesados para generar suspensiones acuosas de recubrimiento de película. Preferiblemente, se aplica el recubrimiento de película para lograr un aumento de peso de la forma de dosificación oral sólida de aproximadamente 1 a 10% en peso de la composición total, y preferiblemente aproximadamente 2% a 6% en peso de la composición total.

El recubrimiento de película puede ser aplicado mediante técnicas convencionales en una bandeja de recubrimiento adecuada o aparato de lecho fluidizado utilizando agua y/o disolventes orgánicos convencionales (por ejemplo, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico), cetonas (acetona), etc.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, y en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida, comprimida por rodillo que comprende una composición farmacéutica sólida que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida es un comprimido.

En una realización adicional, la presente invención proporciona a comprimido recubierto con una película que comprende una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional. Preferiblemente, los comprimidos recubiertos con una película con dureza apropiada (por ejemplo, una dureza promedio que varía de aproximadamente 50N a aproximadamente 160N, preferiblemente aproximadamente 70 N a aproximadamente 110 N). Dicha dureza promedio se determina después de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre el comprimido.

En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante el método que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante el método que comprende las etapas de:

(a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,

(b) cribar o tamizar el material mezclado,

(c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,

(d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,

(e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y

(f) comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y

(g) aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención opcionalmente además pueden comprender al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional utilizado para productos farmacéuticos. Los ejemplos de tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes y agentes de llenado, disgregantes, deslizantes, aglutinantes, estabilizantes, colorantes, aromatizantes y conservantes. Un experto con experiencia común en el arte puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente con respecto a las propiedades particulares

- deseadas de la composición farmacéutica sólida por experimentación de rutina y sin una carga excesiva. La cantidad de cada vehículo utilizado puede variar dentro de intervalos convencionales en el arte. Las siguientes referencias que son incorporadas en la presente por referencia describen técnicas y excipientes utilizados formular formas de dosificación orales. Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y Remington: the Science y Practice of Pharmacy, 20 edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).
- 5
- Los ejemplos de agentes de llenado aceptables para uso farmacéutico y diluyentes aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, manitol, azúcar de confitería, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco o combinaciones de los mismos.
- 10
- Preferiblemente, los diluyentes son celulosa microcristalina y/o manitol. El agente de llenado y/o diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, preferiblemente aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, en peso en base al peso total de la composición.
- Los ejemplos de disgregantes aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas; alginatos; gomas, polímeros reticulados, por ejemplo, pirrolidona de polivinilo reticulado o crospovidona (por ejemplo POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ) ); carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa sódica (por ejemplo AC-Di-Sol de FMC); carboximetilcelulosa de calcio reticulado; polisacáridos de soja, almidón glicolato de sodio; goma de guar y o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el disgregante es crospovidona. El disgregante may be presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, preferiblemente aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, en peso en base al peso total de la composición.
- 15
- Los ejemplos de aglutinantes aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y derivados de los mismos, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa hidroxietilcelulosa y hidroxilpropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina, o una combinación de los mismos. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso en base al peso total de la composición.
- 20
- 25
- Los ejemplos de deslizantes aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo Aerosol 200), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el deslizante es dióxido de silicio coloidal (por ejemplo Aerosol 200). El deslizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, preferiblemente de 0,1% a 4%, en peso en base al peso total de la composición.
- 30
- En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional seleccionado de un diluyente, un disgregante, un deslizante, o una combinación de los mismos.
- 35
- En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional seleccionado de un diluyente presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso de la composición, un disgregante presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición, un deslizante presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4% en peso de la composición, o una combinación de los mismos.
- 40
- En otra realización, la composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención comprende que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, (c) celulosa microcristalina, (d) crospovidona, y (e) dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo es capaz de una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 15 minutos o menos.
- 45
- En una realización adicional, la composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención comprende que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, (c) celulosa microcristalina, (d) manitol, (e) crospovidona, y (f) dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente, esta composición farmacéutica sólida es capaz de una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 30 minutos o menos.
- 50
- 55
- En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, y opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende las etapas de:

- 5 (a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,
- (b) cribar o tamizar el material mezclado,
- (c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,
- (d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,
- 10 (e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y
- (f) opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

15 En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un comprimido recubierto con una película que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y opcionalmente aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un comprimido recubierto con una película que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional,
- (b) cribar o tamizar el material mezclado,
- 25 (c) comprimir por rodillo el material cribado o tamizado para formar un material comprimido,
- (d) moler el material comprimido para formar una pluralidad de gránulos,
- (e) mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional para formar una mezcla final, y
- (f) comprimir la mezcla final para generar un comprimido, y
- 30 (g) aplicar un recubrimiento de película al comprimido.

Las composiciones farmacéuticas resultantes de la presente invención muestran las siguientes ventajas:

- La capacidad de flujo pobre y tendencia a la pegajosidad se mejora y/o se elimina de manera significativa.
  - La formulación de formas de dosificación sólidas con una dureza suficiente.
  - La formulación de composiciones farmacéuticas con una tasa de disolución rápida.
- 35 Específicamente, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención son capaces de una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 30 minutos o menos.
- Se consigue un proceso de fabricación robusto.
  - se logra una formulación en escalas y proceso que resulta en un rendimiento reproducible.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y formas de dosificación sólidas de las mismas son útiles para el tratamiento de cáncer, particularmente enfermedades cancerígenas que pueden ser tratadas en forma beneficiosa mediante la inhibición de PI3K. Los ejemplos de cáncer apropiado para el tratamiento con las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de colon y recto, cáncer de tiroides, cáncer de hígado y del conducto biliar intrahepático, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, glioma/glioblastoma, cáncer de endometrio,

45 melanoma, cáncer de riñón y renal pélvico, cáncer de vejiga, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer

de ovario, mieloma múltiple, cáncer de esófago, tumor neuroendocrino, leucemia, linfoma, cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del intestino delgado, melanoma, y adenoma vellosa del colon. Otras enfermedades que pueden tratarse con la composición farmacéutica sólida de la presente invención se divulgan en el documento WO2007/084786.

- 5 Preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de colon y recto, glioma/ glioblastoma, tumor neuroendócrino, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer endometrial.

10 En última instancia, la dosis exacta del compuesto terapéutico de la fórmula (I) y la composición farmacéutica particular que debe ser administrada depende de una serie de factores, por ejemplo, tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, la condición que debe ser tratada, la gravedad de la condición que debe ser tratada, la vía de administración, la función hepática y renal del paciente, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del compuesto terapéutico. Por ejemplo, la cantidad de agente terapéutico requerido y la velocidad de liberación puede ser determinada en base a las técnicas in vitro o in vivo conocidas, determinando cuánto tiempo una concentración de agente terapéutico particular en el plasma sanguíneo permanece en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención y formas de dosificación sólidas de las mismas se puede observar en la prueba clínica estándar, por ejemplo, indicaciones de dosis de medicamentos conocidas que dan niveles en sangre terapéuticamente eficaces del compuesto terapéutico. Un médico, clínico o veterinario con experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable para uso farmacéutico del mismo requerida para tratar, prevenir, contrarrestar o detener el avance de una condición. La precisión óptima en el logro de la concentración del compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable para uso farmacéutico del mismo dentro del intervalo que produce eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación del compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

25 Utilizando la dosis diaria total administrada a un huésped en una dosis simple o dividida en cantidades, el compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable para uso farmacéutico del mismo puede administrarse en una dosificación de aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal en forma diaria y más preferiblemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal en forma diaria. Los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención pueden comprender la administración del compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo a un paciente que necesita dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg o más preferiblemente de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg o mucho más preferiblemente aproximadamente 100 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo por día en dosis simples o múltiples.

35 Para los fines de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo puede administrarse en una dosificación terapéuticamente efectiva de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 mg por día a un paciente humano que lo necesita. La dosis total diaria puede administrarse al paciente humano en dosis simples o divididas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para generar unidades de formas de dosificación que contienen dichas cantidades de submúltiplos de la misma para conformar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg de el/los compuesto/s de la presente invención por día en dosis simple o múltiples. De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se administra a un paciente humano que lo necesita en una dosificación de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 mg en forma diaria para cada día de la semana o para cinco días consecutivos en cualquier período de siete días. En la realización preferida, el compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo se administra en dosificación de aproximadamente 100 mg en forma diaria para cada día de la semana o para cinco días consecutivos en cualquier período de siete días.

En una realización, la presente invención proporciona la composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención para su uso para el tratamiento de cáncer.

50 En una realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En una realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar una composición sólida comprimida por rodillo de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo a un paciente que sufre de dicho cáncer.

55 En aspectos adicionales, la presente invención además proporciona:

- Una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato

de sodio, en una cantidad que varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% en peso con respecto al peso total de la composición total y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional.

- 5 • Una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo en una cantidad que varía de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso con respecto al peso total de la composición total, (b) estearil fumarato de sodio, en una cantidad que varía de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% en peso con respecto al peso total de la composición total y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional.

10 Se entiende que la composición farmacéutica sólida de la presente invención se refiere a cualquier realización individual que se describe en la presente.

15 Los detalles de una o más realizaciones de la divulgación se exponen en la descripción adjunta más arriba. Aunque En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos técnicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto ordinario en el arte al que pertenece esta divulgación. Los siguientes Ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente las formas de realización preferidas de la divulgación. Estos ejemplos de ningún modo deberán interpretarse como limitantes del alcance de la materia de paciente divulgada, tal como se define por las reivindicaciones adjuntas

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Formulación de comprimido y parámetros del proceso

20 Composiciones de los comprimidos recubiertos del Compuesto A 50 mg (base libre).

Núcleo del comprimido: Porción intragranular	Forma de dosificación 1	
	Mg/unidad	Composición por unidad (%)
Sal de clorhidrato del Compuesto A <sup>1</sup>	54,45	20,94
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) <sup>2</sup>	126,80	48,77
Crospovidona PVPP XL	10,00	3,85
Estearil fumarato de sodio	3,13	1,20
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	2,50	0,96
Porción extragranular		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	35,00	13,46
Estearil fumarato de sodio	9,38	3,61
Crospovidona PVPP XL	7,50	2,88
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	1,25	0,48
Peso del núcleo del comprimido	250,00	
Recubrimiento		
Premezcla de recubrimiento básico, blanca	8,12	3,12
Premezcla de recubrimiento básico, amarilla	1,57	0,60
Premezcla de recubrimiento básico, rojo	0,29	0,11
Premezcla de recubrimiento básico, negra	0,026	0,01
Agua, purificada <sup>3</sup>	--	

## ES 2 634 020 T3

Peso del comprimido recubierto	260,00	
<sup>1</sup> 1.089 mg de la sal del Compuesto A es equivalente a 1.000 mg de la base del Compuesto A <sup>2</sup> La cantidad de sustancia farmacológica se ajusta para el contenido de fármaco <99,5 con celulosa microcristalina <sup>3</sup> Eliminado durante el procesamiento		

### Preparación

La composición se prepara mediante el pesaje de sal de clorhidrato del Compuesto A y los excipientes.

- 5 La porción intragranular se prepara mediante el mezclado en seco de celulosa microcristalina (un tercio de la cantidad total para la porción intragranular), sal de clorhidrato del Compuesto A, crospovidona PVPP XL, dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH), estearil fumarato de sodio y celulosa microcristalina (dos tercios de la cantidad total para la porción intragranular) durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se tamiza utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). La mezcla se mezcla en seco nuevamente durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se descarga y se comprime utilizando una compactadora de rodillo Vector TFC220 con los siguientes parámetros del proceso:

Parámetros de compresión por rodillo	
Fuerza de compresión (kPa)	5000
Velocidad de rodillo (rpm)	4 rpm
Ancho de separación	Aproximadamente 2,0 mm

- 15 Las cintas comprimidas son molidas utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz conidur 0,8 mm (500 rpm).

- 20 La porción extragranular se prepara tamizando la mezcla de celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, crospovidona PVPP XL, y dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH) utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). Los excipientes tamizados se añaden directamente a los gránulos molidos y se mezclan en seco durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla final se comprime utilizando una prensa de comprimido B&D PZ-Uno con matriz/troquel asistido equipada con herramienta R18 biconvexa, redonda de 9 mm en el peso de comprimido objetivo requerido de 250 mg.

- 25 Las premezclas del recubrimiento (por ejemplo Opadry) se mezclan con agua purificada y se dispersan para formar una suspensión de recubrimiento. Los comprimidos no recubiertos son despolvados y posteriormente son recubiertos con la suspensión del recubrimiento utilizando un sistema de recubrimiento de bandeja no perforada Nicomac Lab30 (tasa de flujo de aire: 200-500 m<sup>3</sup>/ hora, temperatura de entrada de aire de la fase de pulverización: 60-70°C y de la fase de enfriamiento 20-30°C, tasa de pulverización: 15-70 g/min, presión de pulverización 1,5-2,2 bares con 2 boquillas de 1,2 mm de diámetro, velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento: 1-10 rpm). Los comprimidos no recubiertos son recubiertos hasta una ganancia de peso objetivo de aproximadamente 4% en comparación con el comprimido no recubierto.

- 30 Los controles en el proceso son los siguientes (valores objetivo):

Control	Intervalo
Forma	Curvada redonda, 9,1-9,2 mm de diámetro
Espesor de comprimido	3,45-3,85 mm
Dureza	90 N
Tiempo de desintegración (con disco): 6 unidades, agua purificada, 37°C ± 2°C	≤ 20 minutos

Disolución

La tasa de disolución de la composición farmacéutica sólida del Ejemplo 1 se mide mediante métodos de disolución convencionales (pH simple). Se utiliza el método de disolución convencional de etapa simple (en pH 2, ácido clorhídrico 0,01 N).

5 Para el método de paletas según USP <711> a pH 2:

El ensamblaje consta de lo siguiente: un recipiente cubierto de vidrio o de otro material inerte, transparente; un motor, y una paleta formada a partir de una hoja y un eje como elemento de agitación. El recipiente está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente o colocado en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento permite mantener la temperatura en el interior de los recipientes a  $37 \pm 0,5^\circ$  durante la prueba y mantener el fluido del baño en constante movimiento suave. Ninguna parte del ensamblaje, incluyendo el medio ambiente en el que se coloca el ensamblaje, contribuye con movimiento significativo, agitación o vibración más allá de aquel que se debe al elemento de agitación que rota suavemente. El equipo que permite la observación del elemento de la muestra y la agitación durante la prueba cuenta con las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interior es de 98 mm a 106 mm. Sus lados tienen un reborde en la parte superior. Una cubierta equipada puede utilizarse para retardar la evaporación.

El eje se coloca de modo que su eje no esté más de 2 mm en cualquier punto desde el eje vertical del recipiente y gire suavemente y sin bamboleo significativo. La línea central vertical de la cuchilla pasa a través del eje del árbol de manera que la parte inferior de la cuchilla quede al ras con la parte inferior del eje. La distancia de  $25 \pm 2$  mm entre la pala y la parte inferior interior del recipiente se mantiene durante el ensayo. La hoja rígida metálica o apropiadamente inerte y el eje comprenden una sola entidad. Puede utilizarse un diseño desmontable de dos partes adecuadas siempre que el conjunto se mantenga firmemente sujeto durante la prueba. La hoja de la pala y el eje pueden estar recubiertos con un recubrimiento inerte adecuado. Se permite que la unidad de dosificación se hunda hasta el la parte inferior del recipiente antes de que se inicie la rotación de la hoja. Una pieza pequeña, suelta de material no reactivo tal como no más de unas pocas vueltas de hélice de alambre puede estar unida a unidades de dosificación que de otro modo flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos de hundimiento validados.

900 ml del medio de disolución (0,01 N de ácido clorhídrico, de pH 2,0) se coloca en el recipiente del aparato, el aparato está montado, el medio de disolución se equilibró a  $37 \pm 0,5^\circ$  C. La forma de dosificación (por ejemplo, comprimido) se coloca en el aparato, y de inmediato el aparato se hace funcionar a una velocidad de  $50 \pm 2$  rpm. En el intervalo de tiempo especificado, se retira una muestra ( $> 1$  ml). La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo un filtro de PVDF de 0,45 mm. El análisis se realiza por HPLC o detección UV.

Después de este procedimiento, la composición farmacéutica sólida del Ejemplo 1 muestra una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 10 minutos o menos. Los resultados se muestran en la Figura 4 en la presente.

35 **Ejemplo 2: Formulación de comprimido y parámetros del proceso**

Composiciones de los comprimidos no recubiertos del Compuesto A 50 mg (base libre).

	Forma de dosificación 2	
Núcleo del comprimido: Porción intragranular	Mg/unidad	Composición por unidad (%)
Sal de clorhidrato del Compuesto A <sup>1</sup>	54,45	21,78
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) <sup>2</sup>	126,80	50,72
Crospovidona PVPP XL	10,00	4,00
Estearil fumarato de sodio	3,13	1,25
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	2,50	1,00
Porción extragranular		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	35,00	14,00
Estearil fumarato de sodio	9,38	3,75
Crospovidona PVPP XL	7,50	3,00

Núcleo del comprimido: Porción intragranular	Forma de dosificación 2	
	Mg/unidad	Composición por unidad (%)
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	1,25	0,5
Peso del núcleo del comprimido	250,00	
<sup>1</sup> 1.089 mg de la sal del Compuesto A es equivalente a 1.000 mg de la base del Compuesto A <sup>2</sup> La cantidad de sustancia farmacológica se ajusta para el contenido de fármaco <99,5 con celulosa microcristalina <sup>3</sup> Eliminado durante el procesamiento		

### Preparación

La composición se prepara mediante el pesaje de sal de clorhidrato del Compuesto A y los excipientes.

- 5 La porción intragranular se prepara mediante el mezclado en seco de celulosa microcristalina (un tercio de la cantidad total para la porción intragranular), sal de clorhidrato del Compuesto A, crospovidona PVPP XL, dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH), estearil fumarato de sodio y celulosa microcristalina (dos tercios de la cantidad total para la porción intragranular) durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se tamiza utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). La mezcla se mezcla en seco nuevamente durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se descarga y se comprime utilizando una compactadora de rodillo Vector TFC220 con los siguientes parámetros del proceso:

Parámetros de compresión por rodillo	
Fuerza de compresión (kPa)	5000
Velocidad de rodillo (rpm)	4 rpm
Ancho de separación	Aproximadamente 2,0 mm

- 15 Las cintas comprimidas son molidas utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz conidur de 0,8 mm (500 rpm).

- 20 La porción extragranular se prepara tamizando la mezcla de celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, crospovidona PVPP XL, y dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH) utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). Los excipientes tamizados se añaden directamente a los gránulos molidos y se mezclan en seco durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla final se comprime utilizando una prensa de comprimidos B&D PZ-Uno con matriz/troquel asistido equipada con herramienta R18 biconvexa redonda de 9 mm en el peso de comprimido requerido objetivo de 250 mg.

- 25 La Figura 2 proporciona imágenes fotográficas que muestran la mínima o falta de pegajosidad y adherencia al troquel del comprimido de la composición farmacéutica sólida de este Ejemplo. Esto es una mejora significativa en comparación con la pegajosidad y adherencia al troquel del comprimido de una composición farmacéutica de compresión directa previa que comprende la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (I) y el lubricante estearato de magnesio vegetal (2% en peso con respecto al peso de la composición total), tal como se muestra en la Figura 1.

### Ejemplo 3: Formulación de comprimido y parámetros del proceso

Composiciones de los comprimidos del Compuesto A 50 mg (base libre).

ES 2 634 020 T3

Núcleo del comprimido: Porción intragranular	Forma de dosificación 3	
	Mg/unidad	Composición por unidad (%)
Sal de clorhidrato del Compuesto A <sup>1</sup>	54,45	20,94
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) <sup>2</sup>	104,3	40,12
Manitol	25,50	9,81
Crospovidona PVPP XL	7,50	2,88
Estearil fumarato de sodio	2,50	0,96
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	2,50	0,96
Porción extragranular		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	37,00	14,23
Estearil fumarato de sodio	10,00	3,85
Crospovidona PVPP XL	5,00	1,92
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	1,25	0,48
Peso del núcleo del comprimido	250,00	
Recubrimiento		
Laca básica blanca	8,12	3,12
Laca básica amarilla	1,57	0,60
Laca básica roja	0,29	0,11
Laca básica negra	0,026	0,01
Agua, purificada <sup>3</sup>	--	
Peso del comprimido recubierto	260,00	
<sup>1</sup> 1.089 mg de la sal del Compuesto A es equivalente a 1.000 mg de la base del Compuesto A <sup>2</sup> La cantidad de sustancia farmacológica se ajusta para el contenido de fármaco ≤99,5% con celulosa microcristalina de la fase interna. <sup>3</sup> Eliminado durante el procesamiento		

Preparación

La composición se prepara mediante el pesaje de sal de clorhidrato del Compuesto A y los excipientes.

- 5 La porción intragranular se prepara mediante el mezclado en seco de celulosa microcristalina (un tercio de la cantidad total para la porción intragranular), Sal de clorhidrato del Compuesto A, manitol, crospovidona PVPP XL, dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH), estearil fumarato de sodio y celulosa microcristalina (dos tercios de la cantidad total para la porción intragranular) durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se tamiza utilizando un molino de tamización Quadro-Comil
- 10 durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se descarga y se comprime utilizando una compactadora de rodillo Vector TFC220 con los siguientes parámetros del proceso:

Parámetros de compresión por rodillo	
Fuerza de compresión (kPa)	5000
Velocidad de rodillo (rpm)	4 rpm
Ancho de separación	Aproximadamente 2,0 mm

Las cintas comprimidas son molidas utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz conidur de 0,8 mm (500 rpm).

5 La porción extragranular se prepara tamizando la mezcla de celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, crosprovidona PVPP XL, y dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH) utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). Los excipientes tamizados se añaden directamente a los gránulos molidos y se mezclan en seco durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla final se comprime utilizando una prensa de comprimido B&D PZ-Uno con matriz/troquel asistido equipada con herramienta R18 biconvexa, redonda de 9 mm en el peso de comprimido objetivo requerido de 250 mg.

10 Las premezclas del recubrimiento (por ejemplo Opadry) se mezclan con agua purificada y se dispersan para formar una suspensión de recubrimiento. Los comprimidos no recubiertos son despolvados y posteriormente son recubiertos con la suspensión del recubrimiento utilizando un sistema de recubrimiento de bandeja no perforada Nicomac Lab30 (tasa de flujo de aire: 200-500 m<sup>3</sup>/ hora, temperatura de entrada de aire de la fase de pulverización: 60-70°C y de la fase de enfriamiento 20-30°C, tasa de pulverización: 15-70 g/min, presión de pulverización 1,5-2,2 bares con 2 boquillas de 1,2 mm de diámetro, velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento: 1-10 rpm). Los comprimidos no recubiertos son recubiertos hasta una ganancia de peso objetivo de aproximadamente 4% en comparación con el comprimido no recubierto.

Los controles en el proceso son los siguientes (valores objetivo):

Control	Intervalo
Forma	Redonda curvada, 9,1-9,2 mm de diámetro
Espesor de comprimido	3,45-3,85 mm
Dureza	90 N
Tiempo de desintegración (con disco): 6 unidades, agua purificada, 37°C ± 2°C	≤ 30 minutos

20

#### Disolución

Después del procedimiento de disolución que se describe en el Ejemplo 1 más arriba, la composición farmacéutica sólida del Ejemplo 3 muestra una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 30 minutos o menos. Los resultados se muestran en la Figura 5 en la presente.

25

#### Ejemplo 4: Formulación de comprimido y parámetros del proceso

Composiciones de los comprimidos no recubiertos del Compuesto A 50 mg (base libre).

Núcleo del comprimido: Porción intragranular	Forma de dosificación 4	
	Mg/unidad	Composición por unidad (%)
Sal de clorhidrato del Compuesto A <sup>1</sup>	54,45	21,78
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) <sup>2</sup>	104,30	41,72
Manitol	25,50	10,2
Crosprovidona PVPP XL	7,50	3,00

## ES 2 634 020 T3

Estearil fumarato de sodio	2,50	1,00
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	2,50	1,00
Porción extragranular		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	37,00	14,80
Estearil fumarato de sodio	10,00	4,00
Crospovidona PVPP XL	5,00	2,00
Dióxido de silicio coloidal/ Sílice, anhidro coloidal (Aerosil 200PH)	1,25	0,5
Peso del núcleo del comprimido	250,00	
<sup>1</sup> 1.089 mg de la sal del Compuesto A es equivalente a 1.000 mg de la base del Compuesto A <sup>2</sup> La cantidad de sustancia farmacológica se ajusta para el contenido de fármaco $\leq 99,5\%$ con celulosa microcristalina de la fase interna. <sup>3</sup> Eliminado durante el procesamiento		

### Preparación

La composición se prepara mediante el pesaje de sal de clorhidrato del Compuesto A y los excipientes.

- 5 La porción intragranular se prepara mediante el mezclado en seco de celulosa microcristalina (un tercio de la cantidad total para la porción intragranular), Sal de clorhidrato del Compuesto A, manitol, crospovidona PVPP XL, dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH), estearil fumarato de sodio y celulosa microcristalina (dos tercios de la cantidad total para la porción intragranular) durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se tamiza utilizando un molino de tamización Quadro-Comil
- 10 equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). La mezcla se mezcla en seco nuevamente durante aproximadamente 15 minutos utilizando una mezcladora de tolva cilíndrica (velocidad de rotación 15 rpm). La mezcla se descarga y se comprime utilizando una compactadora de rodillo Vector TFC220 con los siguientes parámetros del proceso:

Parámetros de compresión por rodillo	
Fuerza de compresión (kPa)	5000
Velocidad de rodillo (rpm)	4 rpm
Ancho de separación	Aproximadamente 2,0 mm

- 15 Las cintas comprimidas son molidas utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz conidur de 0,8 mm (500 rpm).

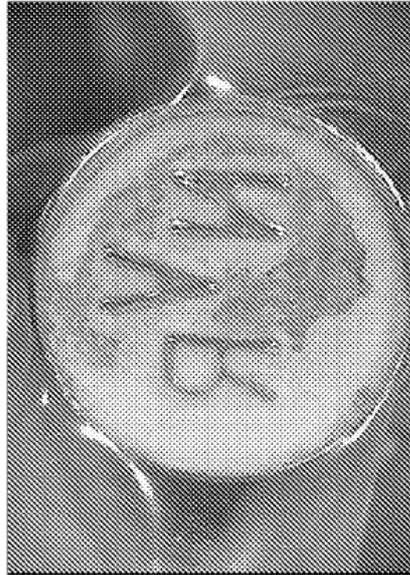
- 20 La porción extragranular se prepara tamizando la mezcla de celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, crospovidona PVPP XL, y dióxido de silicio coloidal/ sílice anhidro coloidal (Aerosil 200PH) utilizando un molino de tamización Quadro-Comil equipado con un tamiz de 1,0 mm, redondo (velocidad de rotación 200 rpm). Los excipientes tamizados se añaden directamente a los gránulos molidos y se mezclan en seco durante aproximadamente 15 minutos utilizando una prensa de comprimido B&D PZ-Uno con matriz/troquel asistido equipada con herramienta R18 biconvexa, redonda de 9 mm en el peso de comprimido objetivo requerido de 250 mg.

- 25 La Figura 3 proporciona imágenes fotográficas que muestran la mínima a la falta de pegajosidad y adherencia al troquel del comprimido de la composición farmacéutica sólida de este Ejemplo. Esto es una mejora significativa en comparación con la pegajosidad y adherencia al troquel del comprimido de una composición farmacéutica de compresión directa previa que comprende la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (I) y el lubricante estearato de magnesio vegetal (2% en peso con respecto al peso de la composición total), tal como se muestra en la Figura 1.

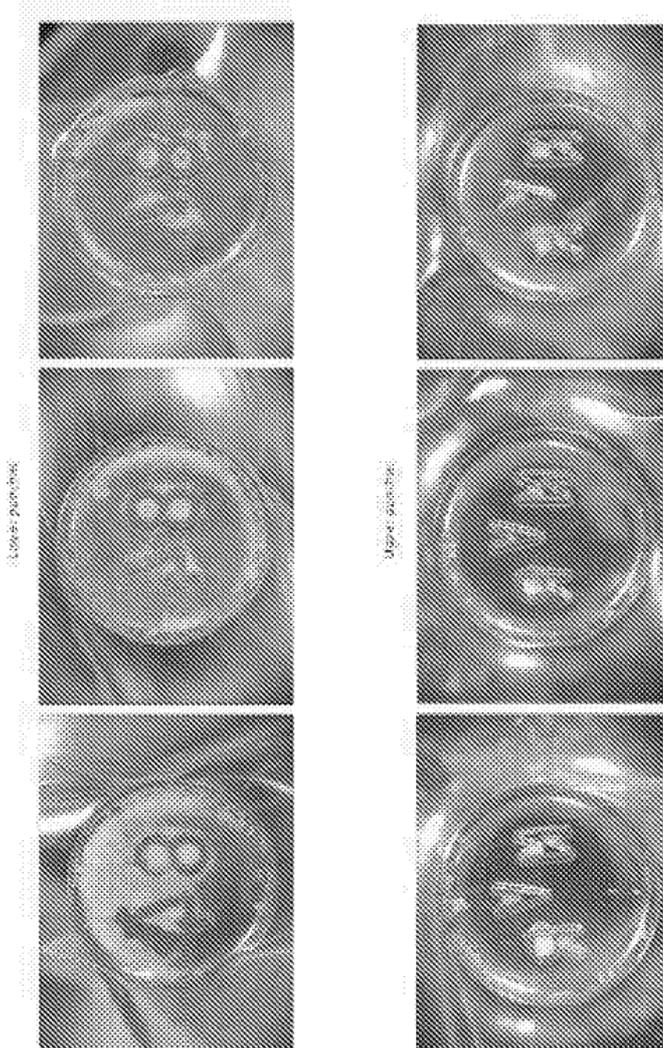
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo que comprende (a) el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, (b) estearil fumarato de sodio, y (c) opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional.
- 5 2. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 15% a 60% en peso con respecto al peso total de la composición total.
- 10 3. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 3% a 8% en peso con respecto al peso total de la composición total.
- 15 4. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica contiene una pluralidad de gránulos que tiene una fase interna y una fase externa, y en donde dicha fase interna y fase externa de los gránulos ambas incluyen estearil fumarato de sodio.
- 20 5. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional seleccionado de un diluyente, un disgregante, un deslizante, o una combinación de los mismos.
- 25 6. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional seleccionado de un diluyente presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso de la composición, un disgregante presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición, un deslizante presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4% en peso de la composición, o una combinación de los mismos.
7. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el diluyente se selecciona de celulosa microcristalina, manitol, o una combinación de los mismos.
8. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el disgregante es crosprovidona.
9. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
- 30 10. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica muestra una disolución in vitro del compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de 90% o más en 30 minutos o menos.
- 35 11. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica sólida está en la forma de un comprimido.
12. Una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso para el tratamiento de cáncer.
- 40 13. Uso de una composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 45 14. La composición farmacéutica sólida comprimida por rodillo para uso de acuerdo con la reivindicación 12, o el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de colon y recto, cáncer de tiroides, cáncer de hígado y conducto biliar intrahepático, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, glioma/glioblastoma, cáncer endometrial, melanoma, cáncer de riñón y pélvico renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, mieloma múltiple, cáncer de esófago, tumor neuroendocrino, leucemia, linfoma, cáncer cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del intestino delgado, melanoma, y adenoma vellosa del colon.
- 50 15. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende las etapas de comprimir por rodillo el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo junto con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, moler el material

comprimido para formar una pluralidad de gránulos, y mezclar los gránulos con estearil fumarato de sodio y opcionalmente al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico adicional, y opcionalmente comprimir la mezcla final para generar un comprimido.

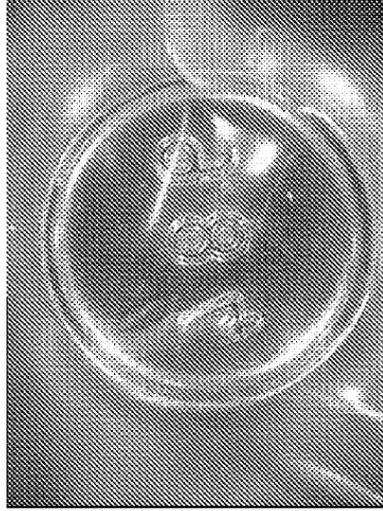


**FIGURA 1**



**FIGURA 2**

**Troqueles superiores**



**Troqueles inferiores**

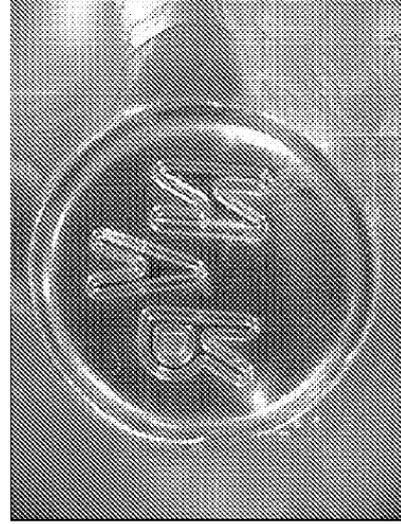
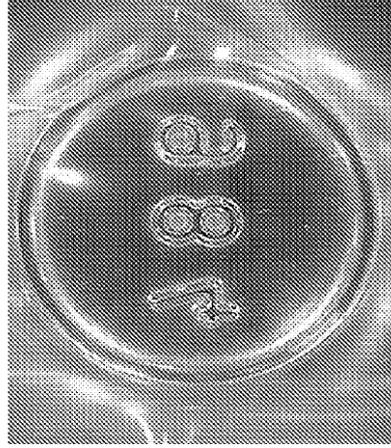


FIGURA 3

Troqueles superiores



Troqueles inferiores

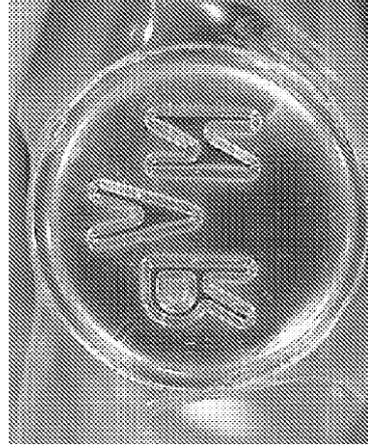


FIGURA 4

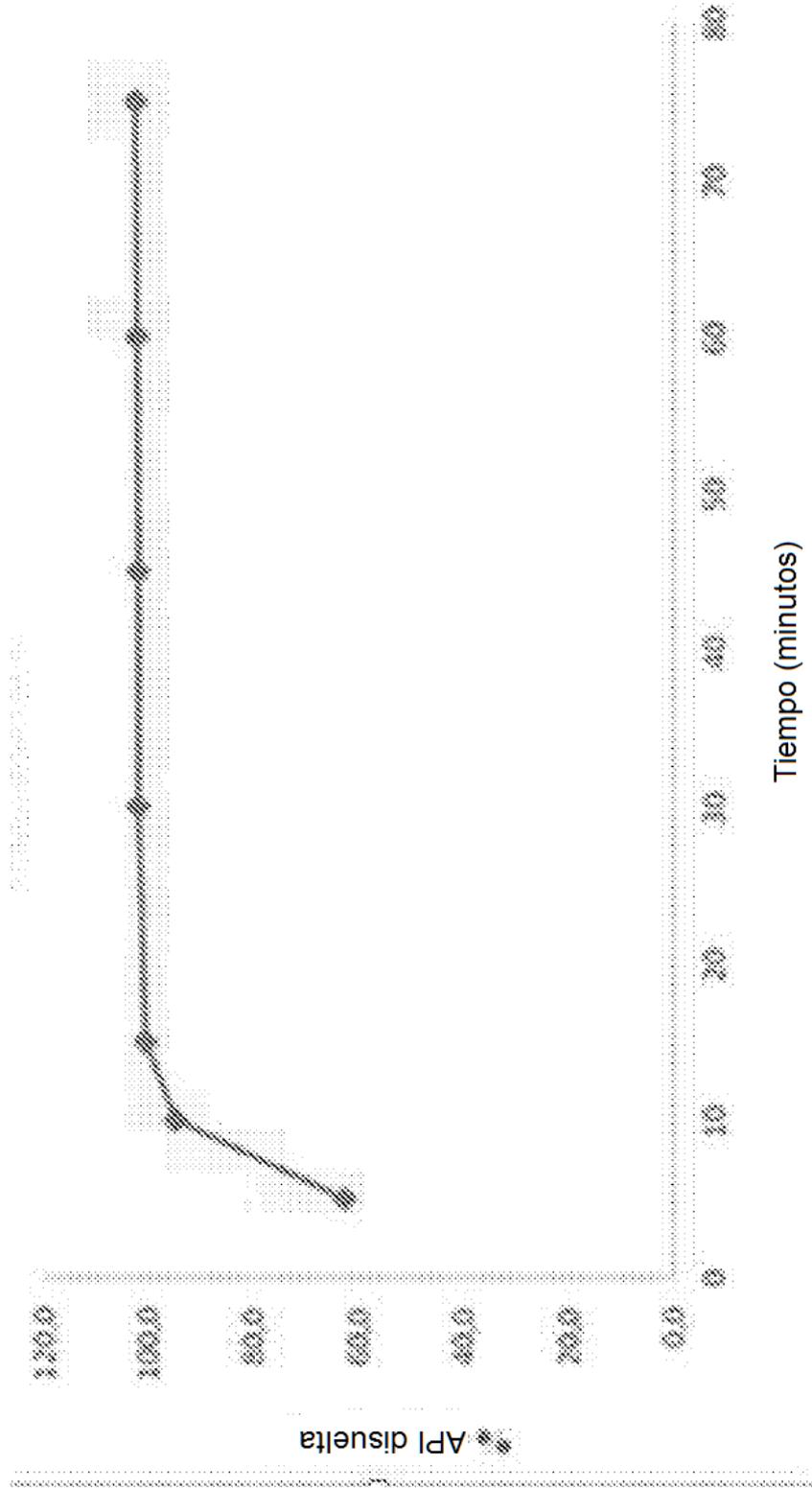


FIGURA 5

