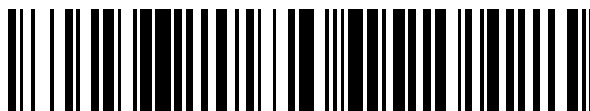


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 620**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014 PCT/EP2014/053087**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014 E 14705162 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2958552**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende n-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-6-[5({[2-(metilsulfonil)etil]amino} metil)-2-furil]quinazolin-4-amina o una sal, solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables de la misma**

30 Prioridad:

19.02.2013 EP 13155741

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

04.10.2017

73 Titular/es:

**HEXAL AG (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

ROTHER, PATRICK

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 635 620 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 que comprende N-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-6-[5({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]quinazolin-4-amina o una sal, solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables de la misma

Campo de la invención

- 5 La presente invención hace referencia a una composición farmacéutica que comprende N-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-6-[5({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]quinazolin-4-amina o una sal, solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables de la misma, y a un proceso para preparar la composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

- 10 Se hará referencia a la N-[3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil]-6-[5({[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]quinazolin-4-amina de aquí en adelante como lapatinib de acuerdo con la denominación común internacional (DCI) proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se mostró que el Lapatinib ditosilato monohidrato actúa como un inhibidor de los dominios de la tirosina quinasa de ciertos receptores de factores de crecimiento epidérmico, tales como ErbB-1 y ErbB-2, y se utiliza actualmente en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan el ErbB-2.

- 15 La memoria WO 2006/113649 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo, que es por ejemplo lapatinib o una sal o solvato del mismo, junto con un aglutinante, y opcionalmente un desintegrante y un lubricante.

- 20 La memoria WO 2010/023187 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden lapatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo, en donde el ingrediente farmacéutico activo está presente en una cantidad de más del 60% en peso en base al peso total de la composición.

La memoria WO 2010/023188 divulga composiciones que comprenden lapatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde una dosis unitaria de la composición contiene de 1200 a 1300 mg del ingrediente farmacéutico activo calculado como la base libre.

Resumen de la invención

- 25 Se ha observado en la actualidad que una composición farmacéutica que comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un aglutinante, al menos un desintegrante, al menos un lubricante, y al menos una sustancia de relleno, en donde la sustancia de relleno comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, está asociada a ventajas en comparación con composiciones del arte previo. En particular, la composición farmacéutica
- 30 de acuerdo con la presente invención puede prepararse de forma eficaz en cuanto al coste y al tiempo, en especial puede realizarse su fabricación a gran escala a alta velocidad, sin producir una cantidad significativa de productos defectuosos con respecto al peso de los comprimidos y a la apariencia de los comprimidos, por lo que la composición farmacéutica muestra un comportamiento de disolución deseado.

Descripción detallada de la invención

- 35 El Lapatinib y las sales, solvatos y sales solvatadas farmacéuticamente aceptables del mismo, puede prepararse según se describe en los documentos WO 99/35146 y WO 02/02552.

- 40 El Lapatinib o la sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo se encuentra preferiblemente presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en una cantidad del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente en una cantidad del 40 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

- 45 Preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg o 1250 mg de lapatinib o la sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptable del mismo (calculado como la base libre). Más preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene 250 mg de lapatinib o la sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo (calculado como la base libre).

Las sales farmacéuticamente aceptables de lapatinib incluyen, por ejemplo, sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, acetato, tartrato, citrato, fumarato, lactato, malato, maleato, mesilato, pamoato, oxalato, gluconato, salicilato, benzoato, succinato y tosilato.

- Entre las sales farmacéuticamente aceptables de lapatinib se incluyen la sal de monomesilato, dimesilato, monotosilato y ditosilato, en particular la sal ditosilato anhidrato. Los solvatos de lapatinib farmacéuticamente aceptables incluyen los hidratos de lapatinib. El monohidrato de lapatinib es particularmente preferido. Las sales solvatadas farmacéuticamente aceptables de lapatinib incluyen lapatinib mesilato monohidrato, lapatinib dimesilato monohidrato, lapatinib tosilato monohidrato, y lapatinib ditosilato monohidrato. El Lapatinib ditosilato monohidrato es de mayor preferencia.
- 5
- En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona (PVP), acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y combinaciones de los mismos.
- 10
- El aglutinante está presente preferiblemente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente en una cantidad del 5 al 10% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.
- En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos.
- 15
- La crospovidona es una polivinilpirrolidona reticulada. Se forma mediante la denominada polimerización popcorn de vinilpirrolidona. Entre los ejemplos de crospovidona se incluyen Kollidon CL, Kollidon CL-M, PolyKoVidone, Polyplasdone XL y Polyplasdone XL-10. Un ejemplo preferido es Polyplasdone XL.
- El desintegrante se encuentra preferiblemente presente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente en una cantidad del 4 al 6% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.
- 20
- En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, tristearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos.
- 25
- El lubricante se encuentra preferiblemente presente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad del 0,01 al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, preferiblemente en una cantidad del 0,5 al 2% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.
- 30
- La celulosa microcristalina está presente en la composición farmacéutica de la presente invención en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica. Preferiblemente, la celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partícula de 50 a 100 μm . La distribución del tamaño de partícula se mide por difracción láser en un aparato Mastersizer 2000 con una unidad de dispersión de polvo seco Scirocco 2000 (condiciones de medición: peso de la muestra 1000 mg; velocidad de alimentación con una micro bandeja de alimentación es del 80%; la presión de dispersión es 2 bar; el método de difracción es el de Fraunhofer con un modelo de análisis "de uso general" y el índice de refracción de las partículas es de 0,000; el tiempo de medición es 12 s; el tiempo de fondo es 12 s).
- 35
- En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende manitol, más preferiblemente en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación con el peso de la composición farmacéutica.
- 40
- En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende hidrogenofosfato de calcio. El hidrogenofosfato de calcio puede estar presente en forma de hidrogenofosfato de calcio anhidrato o hidrogenofosfato de calcio dihidrato. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende hidrogenofosfato de calcio en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.
- 45
- En una realización adicional preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lactosa. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica. La lactosa puede estar presente como alfa-lactosa anhidrato, alfa-lactosa monohidrato, beta-lactosa, lactosa amorfa, lactosa cristalina o mezclas de las mismas. Es preferida la alfa-lactosa monohidrato.
- 50
- En una realización adicional preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende almidón. El almidón es, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y/o almidón de patata, y puede estar presente como almidón natural y/o almidón pre-tratado, tal como almidón pre-gelatinizado o almidón

tratado térmicamente. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende el almidón en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

5 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; al menos un desintegrante seleccionado del grupo que
10 consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, tristearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

15 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; al menos un desintegrante seleccionado del grupo que
20 consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; al menos un lubricante seleccionada a partir del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, tristearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

25 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutico de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; al menos un desintegrante seleccionado del grupo que
30 consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, tristearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 30% en
35 peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; al menos un desintegrante seleccionado del grupo que
40 consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, tristearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una
45 cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, un aglutinante seleccionado del grupo que
50 consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones del mismo; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en
55 peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa,

5 hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionada a partir del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

10 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionada a partir del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

20 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionada del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

30 En una realización preferida adicional la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

40 En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende lapatinib ditosilato monohidrato, un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos; un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lactosa.

50 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, triestearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

5 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, triestearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

20 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, monoestearato de aluminio, distearato de aluminio, triestearato de aluminio, estearato de zinc, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

30 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

45 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en manitol, hidrogenofosfato de calcio, lactosa y almidón.

60 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en

5 glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio, y combinaciones de los mismos; al menos una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.

10 En una realización adicional preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de una composición farmacéutica, de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y combinaciones de los mismos; del 0,01% al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lactosa.

20 En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende del 40 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib ditosilato monohidrato, del 5 al 10% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; del 4 al 6% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos; del 0,5 al 2% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lactosa.

La composición farmacéutica de la presente invención puede además comprender un glidante, por ejemplo, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal.

La composición farmacéutica de la presente invención puede además comprender un colorante, por ejemplo, óxido férrico.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es preferiblemente un comprimido o un comprimido recubierto. Más preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es un comprimido recubierto.

40 El recubrimiento puede comprender, por ejemplo, una celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa, un polietilenglicol, tal como Macrogol 400, un éster de ácido graso de sorbitán, tal como Polisorbato 80, y/o dióxido de titanio. Opcionalmente, el recubrimiento puede comprender un colorante, tal como óxido férrico o una laca de aluminio (por ejemplo, una laca de aluminio amarillo ocazo E110). Pueden utilizarse composiciones de recubrimiento comercialmente disponibles, tales como composiciones de recubrimiento Opadry (por ejemplo, Opadry® YS-1-13065-A).

45 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse mediante un proceso que comprende una etapa de granulación húmeda. Ejemplos de granulación húmeda incluyen granulación húmeda en un granulador oscilante, una granulación húmeda de alta cizalladura, y granulación en lecho fluidizado. Se prefiere granulación húmeda de alta cizalladura.

Composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede producirse mediante un proceso que comprende:

50 (a) granular una mezcla que comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, una sustancia de relleno, y opcionalmente un desintegrante, utilizando una solución acuosa del aglutinante como líquido de granulación;

(b) secar los gránulos obtenidos en la etapa (a);

(c) mezclar los gránulos secos con el lubricante, y opcionalmente el desintegrante;

siempre que el desintegrante se añada en la etapa (a) y/o (c).

Si la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es un comprimido o comprimido recubierto, el proceso puede comprender una etapa adicional de comprimir la mezcla obtenida en la etapa (c) en forma de comprimidos.

Preferiblemente, los gránulos se secan hasta un contenido en agua de no más del 3% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso, en la etapa (b) anterior. El contenido en agua puede ser determinado según se describe en la Farmacopea Europea 7.0, midiendo la pérdida en el secado (determinada sobre 1 g de los gránulos secados en un horno a 105°C durante 3 h).

Un proceso preferido para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye las siguientes etapas:

Una mezcla seca de lapatinib o la sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, la sustancia de relleno y una parte del desintegrante (opcionalmente, todo tamizado a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm) se cargan en un granulador húmedo, tal como un granulador Glatt VG 25. El aglutinante se disuelve en una cantidad adecuada de agua purificada y a continuación se añade a la mezcla seca bajo agitación continua. La granulación húmeda se realiza preferiblemente a una temperatura de 20 a 30°C. Los gránulos húmedos se secan a continuación en un secador de lecho fluidizado, tal como un secador Glatt GPCG 3/5, preferiblemente a una temperatura de 30 a 40°C. Los gránulos se tamizan, por ejemplo, a través de un tamiz Frewitt de 0,1 mm, y se mezclan durante 5 a 10 minutos en una mezcladora túbula a 25 rpm con la parte restante del desintegrante. El lubricante, preferiblemente después de haber sido tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm, se añade a la mezcla resultante, y la mezcla final se mezcla en una mezcladora túbula a 25 rpm durante 1 a 5 minutos. La mezcla final se comprime en forma de comprimidos en una prensa de comprimidos Kilian RTS 24. Opcionalmente, los comprimidos se recubren, por ejemplo, en una máquina de recubrimiento Glatt Mini (tambor de 0,8 l) utilizando una preparación de recubrimiento de película adecuada, por ejemplo Opadry® YS-1-13065-A.

Otro proceso preferido para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye las siguientes etapas:

Una mezcla seca de lapatinib o la sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, la sustancia de relleno y una parte del desintegrante (opcionalmente, todo tamizado a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm) se cargan en un granulador de lecho fluido, tal como un granulador Glatt GPCG 3/5. El aglutinante se disuelve en una cantidad adecuada de agua purificada. Se inicia la granulación en lecho fluido y la solución del aglutinante se pulveriza sobre la mezcla seca (por ejemplo, a través de una boquilla de pulverización de 1,0 mm) preferiblemente a una temperatura de 20 a 30°C. Los gránulos húmedos se secan a continuación en un granulador de lecho fluido, preferiblemente a una temperatura de 30 a 40°C. Los gránulos se tamizan, por ejemplo, a través de un tamiz Frewitt de 0,1 mm, y se mezclan durante 5 a 10 minutos en una mezcladora túbula a 25 rpm con la parte restante del desintegrante (opcionalmente tamizado a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm). El lubricante, preferiblemente después de haber sido tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm, se añade a la mezcla resultante, y la mezcla final se mezcla en una mezcladora túbula a 25 rpm durante 1 a 5 minutos. La mezcla final se comprime en forma de comprimidos, por ejemplo, en una prensa de comprimidos Kilian RTS 24. Opcionalmente, los comprimidos se recubren, por ejemplo, en una máquina de recubrimiento Glatt Mini (tambor de 0,8 l) utilizando una preparación de recubrimiento de película adecuada, por ejemplo Opadry® YS-1-13065-A.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención opcionalmente comprende un recubrimiento. El recubrimiento puede prepararse

(i) suspendiendo los componentes del recubrimiento en agua, un disolvente orgánico (por ejemplo etanol) o una mezcla de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, una mezcla de agua/etanol),

(ii) recubriendo la composición farmacéutica con la suspensión obtenida de este modo, utilizando un dispositivo de recubrimiento adecuado, por ejemplo, una máquina de recubrimiento de lecho fluido o una máquina de recubrimiento en bombo, y

(iii) secando la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser útil en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer cerebral, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer gástrico, cáncer

colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga y cáncer de próstata. La composición farmacéutica de la presente invención puede además ser útil en el tratamiento de la psoriasis.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un ingrediente activo adicional seleccionado de agentes anti-neoplásicos, tales como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, irinotecán, topotecán, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, capecitabina, anastrozol, letrozol, pazopanib, imatinib, erlotinib, dasatinib, sorafenib, sunitinib y gefitinib.

Ejemplos

Ejemplo 1

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

- 10 Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

15 Cada uno de entre lapatinib ditosilato monohidrato, celulosa microcristalina y glicolato sódico de almidón se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm. Una mezcla seca del lapatinib ditosilato monohidrato tamizado, la celulosa microcristalina tamizada y la mitad del glicolato sódico de almidón tamizado se carga en un granulador húmedo (granulador Glatt, VG 25). La polivinil pirrolidona se disuelve en agua purificada (5 partes por peso de agua por 1 parte por peso de polivinil pirrolidona) y a continuación se añade a la mezcla seca bajo agitación continua. Se realiza la granulación húmeda a 20°C. Los gránulos húmedos se secan a continuación en un secador de lecho fluidizado (Glatt, GPCG 3/5) a 35°C. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm y se mezcla durante 10 minutos en una mezcladora túrbula a 25 rpm con la segunda mitad del glicolato sódico de almidón tamizado. Se añade estearato de magnesio a la mezcla resultante después de haber sido tamizado a través de un tamiz de mano de 0,5 mm y la mezcla obtenida de este modo se mezcla en una mezcladora túrbula a 25 rpm durante 3 minutos. La mezcla final se comprime en forma de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos Kilian RTS 24. Los comprimidos se recubren en una máquina de recubrimiento Glatt Mini (tambor de 0,8 l) utilizando un recubrimiento de película comercialmente disponible Opadry® YS-1-13065-A.

Ejemplo 2

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Behenato de calcio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

25

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza behenato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

Ejemplo 3

ES 2 635 620 T3

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Estearato de calcio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

5 Ejemplo 4

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
HPMC	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona.

10 Ejemplo 5

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Croscarmelosa de sodio	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

15 Ejemplo 6

ES 2 635 620 T3

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
HPMC	7,5
Croscarmelosa de sodio	5,5
Celulosa microcristalina	22,6
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona y se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

5 Ejemplo 7

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	12,6
Alfa-lactosa monohidrato	10,0
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

10 Cada uno de entre lapatinib ditosilato monohidrato, celulosa microcristalina, alfa-lactosa monohidrato y glicolato
 15 sódico de almidón se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm. Una mezcla seca del lapatinib ditosilato
 monohidrato tamizado, la celulosa microcristalina tamizada, la alfa-lactosa monohidrato tamizada y la mitad del
 glicolato sódico de almidón tamizado se carga en un granulador húmedo (granulador Glatt, VG 25). La polivinil
 20 pirrolidona se disuelve en agua purificada (5 partes por peso de agua por 1 parte por peso de polivinil pirrolidona) y a
 continuación se añade a la mezcla seca bajo agitación continua. Se realiza la granulación húmeda a 20°C. Los
 gránulos húmedos se secan a continuación en un secador de lecho fluidizado (Glatt, GPCG 3/5) a 35°C. Los
 gránulos se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm y se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora
 25 túbula a 25 rpm con la segunda mitad del glicolato sódico de almidón tamizado. Se añade estearato de magnesio a
 la mezcla resultante después de haber sido tamizado a través de un tamiz de mano de 0,5 mm y la mezcla obtenida
 de este modo se mezcla en una mezcladora túbula a 25 rpm durante 3 minutos. La mezcla final se comprime en
 forma de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos Kilian RTS 24. Los comprimidos se recubren en una
 máquina de recubrimiento Glatt Mini (tambor de 0,8 l) utilizando un recubrimiento de película comercialmente
 disponible Opadry® YS-1-13065-A.

Ejemplo 8

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
HPMC	7,5
Glicolato sódico de almidón	5,5
Celulosa microcristalina	12,6

(continuación)

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Alfa-lactosa monohidrato	10,0
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

- 5 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 7, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona.

Ejemplo 9

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
Polivinil pirrolidona	7,5
Crocarmelosa de sodio	5,5
Celulosa microcristalina	12,6
Alfa-lactosa monohidrato	10,0
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

- 10 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 7, con la excepción de que se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 10

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
HPMC	7,5
Crocarmelosa de sodio	5,5
Celulosa microcristalina	12,6
Alfa-lactosa monohidrato	10,0
Estearato de magnesio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

- 15 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 7, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona y se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 11

ES 2 635 620 T3

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	60,0
HPMC	7,5
Croscarmelosa de sodio	5,5
Celulosa microcristalina	12,6
Alfa-lactosa monohidrato	10,0
Behenato de calcio	1,4
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 675 mg.

- 5 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 7, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona, se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón, y se utiliza behenato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

Ejemplo 12

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
Polivinil pirrolidona	7,0
Glicolato sódico de almidón	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de magnesio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

- 10 Cada uno de entre lapatinib ditosilato monohidrato, celulosa microcristalina, alfa-lactosa monohidrato y glicolato sódico de almidón se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm. Una mezcla seca del lapatinib ditosilato monohidrato tamizado, la celulosa microcristalina tamizada, la alfa-lactosa monohidrato tamizada y la mitad del glicolato sódico de almidón tamizado se carga en un granulador de lecho fluido (granulador Glatt, GPCG 3/5). La polivinil pirrolidona se disuelve en agua purificada (5 partes por peso de agua por 1 parte por peso de polivinil pirrolidona). Se inicia la granulación en lecho fluido y la solución de polivinil pirrolidona se pulveriza sobre la mezcla
- 15 seca a través de una boquilla de pulverización a 25°C. Los gránulos húmedos se secan adicionalmente a continuación en un granulador de lecho fluido a 35°C. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz Frewitt de 1,0 mm y se mezclan durante 10 minutos en una mezcladora túrbula a 25 rpm con la segunda mitad del glicolato sódico de almidón tamizado. Se añade estearato de magnesio a la mezcla resultante después de haber sido tamizado a
- 20 través de un tamiz de mano de 0,5 mm y la mezcla obtenida de este modo se mezcla en una mezcladora túrbula a 25 rpm durante 3 minutos. La mezcla final se comprime en forma de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos Kilian RTS 24. Los comprimidos se recubren en una máquina de recubrimiento Glatt Mini (tambor de 0,8 l) utilizando un recubrimiento de película comercialmente disponible Opadry® YS-1-13065-A.

Ejemplo 13

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
Polivinil pirrolidona	7,0

ES 2 635 620 T3

(continuación)

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Glicolato sódico de almidón	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de calcio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

- 5 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de que se utiliza estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

Ejemplo 14

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
HPMC	7,0
Glicolato sódico de almidón	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de magnesio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

- 10 [0082] Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona.

Ejemplo 15

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
Polivinil pirrolidona	7,0
Croscarmelosa de sodio	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de magnesio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

- 15 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de que se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 16

ES 2 635 620 T3

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
HPMC	7,0
Croscarmelosa de sodio	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de magnesio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona y se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

5 Ejemplo 17

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	52,0
HPMC	7,0
Croscarmelosa de sodio	5,0
Celulosa microcristalina	18,8
Alfa-lactosa monohidrato	13,0
Estearato de calcio	1,2
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 779 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona, se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón y se utiliza estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

10 Ejemplo 18

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
Polivinil pirrolidona	6,5
Glicolato sódico de almidón	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 7, con la excepción de que los componentes se utilizan en las cantidades indicadas en la tabla anterior.

15 Ejemplo 19

ES 2 635 620 T3

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
Polivinil pirrolidona	6,5
Glicolato sódico de almidón	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Araquinato de calcio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza araquinato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

5 Ejemplo 20

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
HPMC	6,5
Glicolato sódico de almidón	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona.

10 Ejemplo 21

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
Polivinil pirrolidona	6,5
Croscarmelosa de sodio	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 22

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
HPMC	6,5
Croscarmelosa de sodio	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

- 5 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona y se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 23

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	44,0
HPMC	6,5
Croscarmelosa de sodio	4,5
Celulosa microcristalina	25,0
Alfa-lactosa monohidrato	16,0
Araquinato de calcio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 920 mg.

- 10 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 18, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona, se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón, y se utiliza araquinato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

Ejemplo 24

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
Polivinil pirrolidona	6,2
Glicolato sódico de almidón	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 12, con la excepción de los componentes se utilizan en las cantidades indicadas en la tabla anterior.

Ejemplo 25

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
Polivinil pirrolidona	6,2
Glicolato sódico de almidón	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de calcio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

- 5 Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

Ejemplo 26

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
HPMC	6,2
Glicolato sódico de almidón	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

- 10 Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona.

Ejemplo 27

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
Polivinil pirrolidona	6,2
Croscarmelosa de sodio	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

ES 2 635 620 T3

Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 28

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
HPMC	6,2
Croscarmelosa de sodio	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de magnesio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

5

Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona y se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 29

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
HPMC	6,2
Croscarmelosa de sodio	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0
Estearato de calcio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

10

Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona, se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón, y se utiliza estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

15 Ejemplo 30

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Lapatinib ditosilato monohidrato	40,5
HPMC	6,2
Croscarmelosa de sodio	4,3
Celulosa microcristalina	28,0
Alfa-lactosa monohidrato	17,0

ES 2 635 620 T3

(continuación)

Componente	Contenido en comprimido recubierto de película [% en peso]
Estearil fumarato de sodio	1,0
Recubrimiento de película	3,0

Peso total del comprimido recubierto con película: 1000 mg.

- 5 Los comprimidos recubiertos se preparan según se describe en el Ejemplo 24, con la excepción de que se utiliza HPMC en lugar de polivinil pirrolidona, se utiliza croscarmelosa de sodio en lugar de glicolato sódico de almidón, y se utiliza estearil fumarato de sodio en lugar de estearato de magnesio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo, al menos un aglutinante, al menos un desintegrante, al menos un lubricante y al menos una sustancia de relleno, en donde el ingrediente activo es lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo; el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos; el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos; y la sustancia de relleno comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica; y en donde la celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partícula de 50 a 100 µm.
- 10
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende
- 15 del 30 al 60% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo;
- del 1 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos;
- del 0,5 al 8% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos;
- 20 del 0,01 al 3% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, de un lubricante del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, behenato de magnesio, behenato de calcio, araquinato de magnesio, araquinato de calcio y combinaciones de los mismos;
- una sustancia de relleno que comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 10 al 30% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica, y lactosa en una cantidad del 10 al 20% en peso, en relación al peso de la composición farmacéutica.
- 25
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que es un comprimido o comprimido recubierto.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3 que es un comprimido recubierto, en donde el recubrimiento comprende una celulosa, un polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán y/o óxido de titanio.
- 30 5. Proceso para producir la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende
- (a) granular una mezcla que comprende lapatinib o una sal o solvato o sal solvatada farmacéuticamente aceptables del mismo, la sustancia de relleno, y opcionalmente el desintegrante, utilizando una solución acuosa del aglutinante como líquido de granulación;
- (b) secar los gránulos obtenidos en la etapa (a);
- 35 (c) mezclar los gránulos secos con el lubricante, y opcionalmente el desintegrante; siempre que el desintegrante se añada en la etapa (a) y/o (c).
6. Proceso según la reivindicación 5, en donde la etapa (a) es una granulación húmeda de alta cizalladura.
7. Proceso según la reivindicación 5 o 6 en donde los gránulos se secan hasta un contenido de agua del 0,5 al 3% en peso.

40