

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 608**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2012 PCT/US2012/060044**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13056108**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12809373 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2765990**

54 Título: **Dispersión sólida**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547620 P
02.03.2012 US 201261606207 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2018

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

72 Inventor/es:

FRY, DAVID SHANK;
LINDEMANN, CHRISTOPHER M.;
PREIGH, MICHAEL;
BLOOM, COREY JAY;
CRAIG, CHRISTOPHER DONOVAN;
DUBOSE, DEVON BREVARD;
GAUTSCHI, JEFF y
SMITHEY, DAN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 650 608 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

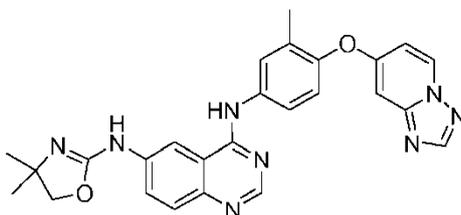
Dispersión sólida.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 Se proporciona en la presente memoria una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina. Asimismo, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

Descripción del estado de la técnica

15 La *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina (también denominada "ARRY-380"), que presenta la estructura:



20 es un inhibidor de ErbB2 (HER2) selectivo descrito en el documento WO 2007/059257. La *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina se ha ensayado en ensayos clínicos humanos para enfermedades hiperproliferativas, particularmente el cáncer (véase Koch, Kevin. "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors." American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting, 3 de abril de 2011; que también se puede encontrar en: http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf).

25 Se preparó y administró una composición de polvo en cápsula ("PIC") de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina a pacientes con cáncer, y la variabilidad entre pacientes global para el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ("AUC") y la concentración máxima ("Cmax") fue moderada a alta.

30 Vasconcelos et al.: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", Drug Discovery Today, Elsevier, RAH WAY, NJ, US, vol. 12, nº 23-24, 30 de octubre de 2007, páginas 1068-1075, ISSN: 1359-6446, es un repaso general sobre el uso de dispersiones sólidas en formas de dosificación farmacéuticas.

35 Sigue existiendo la necesidad de preparar una composición farmacéutica que contenga *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina que minimice la variabilidad entre pacientes de la farmacocinética.

Sumario de la invención

40 Se describe en la presente memoria una dispersión sólida que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

45 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

50 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

55 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

También se describen en la presente memoria dispersiones sólidas y composiciones farmacéuticas para su utilización en el tratamiento de una enfermedad, en particular cáncer.

Breve descripción de las figuras

5 La figura 1 representa una comparación de barridos de XRPD de dispersiones sólidas al 30% amorfas y *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina cristalina, con un primer plano de las dispersiones sólidas amorfas.

La figura 2 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 30% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

10 La figura 3 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 30% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

15 La figura 4 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 30% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

La figura 5 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 30% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

20 La figura 6 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 30% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

25 La figura 7 representa una comparación de barridos de XRPD de dispersiones sólidas al 60% amorfas y *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina cristalina, con un primer plano de las dispersiones sólidas amorfas.

La figura 8 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 60% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

30 La figura 9 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 60% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

La figura 10 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 60% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

35 La figura 11 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 60% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

40 La figura 12 representa un perfil de disolución de una dispersión sólida al 60% de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

La figura 13 representa una comparación de la disolución de un comprimido de dispersión sólida y una composición de PIC cristalina.

Descripción detallada de la invención

45 A continuación se hace referencia en detalle a ciertas formas de realización, cuyos ejemplos se ilustran en la presente memoria. Aunque se describirán formas de realización enumeradas, debe apreciarse que no están destinadas a limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, la invención está destinada a comprender todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes, que pueden estar comprendidas dentro del alcance de la presente invención como se define mediante las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que se podrían usar en la puesta en práctica de la presente invención. La presente invención no está de ningún modo limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más materiales de la bibliografía y similares incorporados difieran de o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos, uso de términos, técnicas descritas, o similares, definidos, prevalecerá esta solicitud.

Definiciones

60 La expresión "aproximadamente" se usa en la presente memoria para hacer referencia a de manera aproximada, en la región de, más o menos o alrededor de. Cuando la expresión "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo las fronteras por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, la expresión "aproximadamente" se usa en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor señalado, mediante una varianza de 20%.

65 Como se usa en la presente memoria, la cita de un intervalo numérico para una variable está destinada a expresar que la invención se puede poner en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de

ese intervalo. De este modo, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. De forma similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos finales del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

El término “amorfo” significa un sólido en un estado sólido que es un estado no cristalino. Los sólidos amorfos poseen generalmente una disposición molecular de intervalo corto similar a un cristal, pero no un orden de intervalo largo de empaquetamiento molecular como se muestra en sólidos cristalinos. La forma del estado sólido de un sólido se puede determinar mediante microscopía de luz polarizada, difracción de polvo de rayos X (“XRPD”), calorimetría de barrido diferencial (“DSC”), u otras técnicas estándar conocidas por aquellos de pericia en la técnica.

La expresión “dispersión sólida amorfa” significa un sólido que comprende una sustancia farmacéutica y un polímero de dispersión. La dispersión sólida amorfa explicada en la presente memoria comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa y un polímero de dispersión, en la que la dispersión sólida amorfa contiene *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en una forma de estado sólido sustancialmente amorfa. En ciertas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amorfa significa que el componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida amorfa es al menos 80% *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa. En ciertas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amorfa significa que el componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida amorfa es al menos 85% *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa. En ciertas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amorfa significa que el componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida amorfa es al menos 90% *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa. En ciertas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amorfa significa que el componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida amorfa es al menos 95% *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren al o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular anormal o desregulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de cerebro, endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, cáncer de piel, incluyendo melanoma, así como cáncer de cabeza y cuello.

La expresión “polímero de dispersión” significa un polímero que permite que *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina se disperse por él, de manera que se pueda formar una dispersión sólida. El polímero de dispersión es preferentemente neutro o básico. El polímero de dispersión puede contener una mezcla de dos o más polímeros. Los ejemplos de polímeros de dispersión incluyen, pero no se limitan a, polímeros y copolímeros de vinilo, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (“PVP-VA”), polialcoholes vinílicos, copolímeros de polialcohol vinílico-poliacetato de vinilo, polivinilpirrolidona (“PVP”), copolímeros de acrilato y metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (tal como Eudragit®), copolímeros de polietileno-polialcohol vinílico, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (también denominados poloxámeros), copolímero de injerto que comprende polietilenglicol, polivinilcaprolactama y poliacetato de vinilo (tal como Soluplus®), polímeros celulósicos, tales como acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCA”), hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMC”), hidroxipropilcelulosa (“HPC”), metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de hidroxietilcelulosa, e hidroxietilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCAS”), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCP”), carboximetilcelulosa (“CMC”), acetato-ftalato de celulosa (“CAP”), acetato-succinato de celulosa (“CAS”), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCAP”), acetato-trimelitato de celulosa (“CAT”), acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCAT”), y acetato-butilato de carboximetilcelulosa (“CMCAB”), y similares.

El término “mamífero” significa un animal de sangre caliente que tiene o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo seres humanos.

5 La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una composición, y/o con el mamífero que está siendo tratado con ella.

10 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto como se describe en la presente memoria.

15 La expresión “dispersión sólida” significa un sistema en un estado sólido que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa por todo el otro componente. La dispersión sólida explicada en la presente memoria comprende un componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina disperso por todo el otro componente, particularmente un polímero de dispersión.

20 La expresión “secado por pulverización” significa procedimientos implicados en romper mezclas líquidas en pequeñas gotitas (atomización) y eliminar rápidamente el disolvente de la mezcla en un aparato de secado por pulverización, en el que hay una fuerza conductora fuerte para la evaporación del disolvente desde las gotitas. La expresión secado por pulverización se usa convencional y ampliamente. Los procedimientos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen generalmente en Perry, Robert H., y Don W. Green (eds.). Perry's Chemical Engineers' Handbook. New York: McGraw-Hill, 2007 (8ª edición).

25 Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria que, cuando se administra a un mamífero que necesita de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de un compuesto que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita de tratamiento; pero no obstante se puede determinar rutinariamente por un experto en la técnica.

30 El término “tratar” o “tratamiento” se refiere a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado mórbido, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Aquellos que necesitan de tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos que son propensos a tener la afección o trastorno, o aquellos en los que se va a prevenir la afección o trastorno.

45 **Dispersiones sólidas y composiciones farmacéuticas**

Se proporciona en la presente memoria una dispersión sólida que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

50 Las dispersiones sólidas se preparan generalmente disolviendo la sustancia farmacéutica y el polímero de dispersión en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, y después la disolución de alimentación se puede secar por pulverización para formar la dispersión sólida (y eliminar el disolvente). El secado por pulverización es un procedimiento conocido. El secado por pulverización se lleva a cabo generalmente disolviendo *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y el polímero de dispersión en un disolvente adecuado para preparar una disolución de alimentación. La disolución de alimentación se puede bombear a través de un atomizador a una cámara de secado. La disolución de alimentación se puede atomizar por medios convencionales conocidos en la técnica, tal como una boquilla de sonicación de dos fluidos, una boquilla a presión, una boquilla giratoria y una boquilla no sonicatora de dos fluidos. Después, el disolvente se elimina en la cámara de secado para formar la dispersión sólida. Una cámara de secado típica usa gases calientes, tal como aire forzado, nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno, o argón, para secar partículas. El tamaño de la cámara de secado se puede ajustar para lograr propiedades de las partículas o rendimiento.

Aunque la dispersión sólida se prepara preferentemente mediante técnicas de secado por pulverización convencionales, se pueden usar otras técnicas conocidas en la técnica, tal como extrusión en fundido, liofilización, evaporación giratoria, secado en tambor, u otros procedimientos de eliminación del disolvente.

5 En un ejemplo, se describe un procedimiento para preparar una dispersión sólida, que comprende:

(a) disolver $N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina$ y un polímero de dispersión en un disolvente adecuado; y

10 (b) evaporar el disolvente para formar la dispersión sólida.

En un ejemplo adicional, la evaporación del disolvente en la etapa (b) se lleva a cabo mediante secado por pulverización, extrusión en estado fundido, liofilización, evaporación giratoria, secado en tambor, u otros procedimientos de eliminación del disolvente.

15 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP, HPMCAS y HPMC, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP, HPMCAS y HPMC. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS Grado M, HPMC, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS Grado M y HPMC.

25 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMCAS, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMCAS. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMCAS Grado M, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMCAS Grado M.

35 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMC, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMC. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMC, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMC.

40 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP y CAP, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP y CAP. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 y CAP, y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 y CAP.

En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es PVP-VA.

50 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es Eudragit®. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es Eudragit® L100.

En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es HPMCP. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es HPMCP H-55.

55 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es CAP.

En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es HPMCAS. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es HPMCAS Grado M.

60 En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es preferentemente neutro o básico. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA y HPMC. En ciertas formas de realización, el polímero de dispersión es HPMC.

65 Los disolventes adecuados son un disolvente o mezcla de disolventes en los que tanto $N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina$ como el polímero de

dispersión tienen solubilidad adecuada (solubilidad mayor que 1 mg/ml). Se puede usar una mezcla de disolventes si cada componente de la dispersión sólida (es decir, *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y el polímero de dispersión) requiere diferentes disolventes para obtener la solubilidad deseada. El disolvente puede ser volátil, con un punto de ebullición de 150°C o menos. Además, el disolvente debería tener una toxicidad relativamente baja, y debería eliminarse de la dispersión hasta un nivel que sea aceptable para las directrices de The International Committee on Harmonization ("ICH"). La eliminación del disolvente hasta este nivel puede requerir una etapa de procesamiento subsiguiente, tal como el secado en bandeja. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol ("MeOH"), etanol ("EtOH"), *n*-propanol, isopropanol ("IPA") y butanol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona ("MEK") y metil isobutil cetona; ésteres, tales como acetato de etilo ("EA") y acetato de propilo; y otros diversos disolventes, tales como as tetrahidrofurano ("THF"), acetonitrilo ("ACN"), cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Se pueden usar disolventes de volatilidad más baja, tales como acetato de dimetilo o dimetilsulfóxido ("DMSO"). También se pueden usar mezclas de disolventes con agua, en tanto que el polímero y *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina sean suficientemente solubles para hacer practicable el procedimiento de secado por pulverización. En general, debido a la naturaleza hidrófoba de fármacos de baja solubilidad, se pueden usar disolventes no acuosos, queriendo decir el disolvente que comprende menos de aproximadamente 10% en peso de agua.

En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado se selecciona de entre MeOH y THF, y mezclas de los mismos. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es el sistema de disolvente de MeOH:THF de aproximadamente 1:3. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de MeOH:THF 1:3.

En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado se selecciona de entre MeOH, THF y agua, y mezclas de los mismos. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado se selecciona de entre MeOH, THF y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua de aproximadamente 80:10:10. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua 80:10:10. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua de aproximadamente 82:8:10. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua 82:8:10. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua de aproximadamente 82.2:8.2:9.6. En ciertos ejemplos, el disolvente adecuado es un sistema de disolvente de THF:MeOH:agua 82.2:8.2:9.6.

En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 0,1% a 70% en peso con respecto al polímero de dispersión.

En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 1% a 60% en peso con respecto al polímero de dispersión.

En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 5% a 60% en peso con respecto al polímero de dispersión.

En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 55% a 65% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N6*-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es de aproximadamente 60% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de *N4*-(4-

([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es 60% en peso con respecto al polímero de dispersión.

5 En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 25% a 35% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es de aproximadamente 30% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es 30% en peso con respecto al polímero de dispersión.

15 En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de aproximadamente 45% a aproximadamente 55% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida oscila de 45% a 55% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es de aproximadamente 50% en peso con respecto al polímero de dispersión. En ciertas formas de realización, la cantidad de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina en la dispersión sólida es 50% en peso con respecto al polímero de dispersión.

25 En ciertas formas de realización, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.

30 Otra forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y un polímero de dispersión, y un vehículo o excipiente.

35 Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más componentes adicionales, tales como amortiguadores, agentes de dispersión, tensioactivos, agentes hidratantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, auxiliares del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes, y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco, es decir, un compuesto descrito en la presente memoria o composición farmacéutica del mismo, o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico, es decir, medicamento (véanse Ansel; Gennaro; y Rowe anteriormente). Los componentes de la
45 composición farmacéutica deberían ser farmacéuticamente aceptables.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

50 (a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso de un disgregante;

55 (c) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

(d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de un agente deslizante;

60 (e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

65 (a) 1 a 70% en peso de una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 0,1 a 20% en peso de un disgregante;

(c) 0,1 a 25% en peso de un osmógeno;

(d) 0,1 a 10% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 10% en peso de un lubricante; y

(f) 0,1 a 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso de un disgregante;

(c) aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

(d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un agente deslizante;

(e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 25 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 5 a 15% en peso de un disgregante;

(c) 15 a 25% en peso de un osmógeno;

(d) 0,1 a 3% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 3% en peso de un lubricante; y

(f) 10 a 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso de un disgregante;

(c) aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

(d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un agente deslizante;

(e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 40 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 5 a 15% en peso de un disgregante;

(c) 15 a 25% en peso de un osmógeno;

(d) 0,1 a 3% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 3% en peso de un lubricante; y

(f) 10 a 25% en peso de un aglutinante/diluyente.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso de un disgregante;

(c) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

(d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de un agente deslizante;

(e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso de una carga.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 1 a 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 0,1 a 20% en peso de un disgregante;

(c) 0,1 a 25% en peso de un osmógeno;

(d) 0,1 a 10% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 10% en peso de un lubricante; y

(f) 0,1 a 25% en peso de una carga.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de un disgregante;

(c) aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

(d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un agente deslizante;

(e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de una carga.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 25 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 1 a 10% en peso de un disgregante;

(c) 15 a 25% en peso de un osmógeno;

(d) 0,1 a 3% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 3% en peso de un lubricante; y

(f) 10 a 25% en peso de una carga.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

5 (a) aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

10 (b) aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de un disgregante;

(c) aproximadamente 15 a aproximadamente 25% en peso de un osmógeno;

15 (d) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un agente deslizante;

(e) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de una carga.

20 En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 40 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

25 (b) 1 a 10% en peso de un disgregante;

(c) 15 a 25% en peso de un osmógeno;

30 (d) 0,1 a 3% en peso de un agente deslizante;

(e) 0,1 a 3% en peso de un lubricante; y

(f) 10 a 25% en peso de una carga.

35 En ciertas formas de realización, el osmógeno se selecciona de entre NaCl y KCl, y mezclas de los mismos.

En ciertas formas de realización, el lubricante es estearato de magnesio.

En ciertas formas de realización, el agente deslizante es dióxido de silicio coloidal.

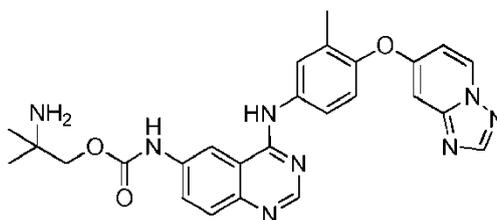
40 En ciertas formas de realización, el aglutinante/diluyente es celulosa microcristalina. En ciertas formas de realización, el aglutinante/diluyente actúa tanto como aglutinante como diluyente.

En ciertas formas de realización, el aglutinante es celulosa microcristalina.

45 En ciertas formas de realización, el diluyente es celulosa microcristalina. En ciertas formas de realización, la carga es lactosa.

50 En ciertas formas de realización, el disgregante se selecciona de entre crospovidona y bicarbonato sódico (NaHCO₃), y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, el disgregante se selecciona de entre crospovidona y bicarbonato sódico. En ciertas formas de realización, el disgregante es bicarbonato sódico. En ciertas formas de realización, el disgregante es crospovidona.

55 En ciertas formas de realización, la composición contiene bicarbonato sódico. *N*4-(4-([1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina degradarse lentamente, a través de hidrólisis u otro medio, hasta una impureza de carbamato:



El bicarbonato sódico ayuda a ralentizar la degradación a la impureza de carbamato. El bicarbonato sódico también ayuda a proporcionar una disgregación consistente del comprimido cuando los comprimidos se exponen a diferentes humedades.

5 Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

(a) *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

10 (b) bicarbonato sódico.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

15 (a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

(b) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso bicarbonato sódico.

20 En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

(a) 1 a 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

25 (b) 0,1 a 30% en peso bicarbonato sódico.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

30 (a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso bicarbonato sódico; y

35 (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

40 (a) 1 a 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

(b) 0,1 a 30% en peso bicarbonato sódico; y

45 (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

50 (a) aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

(b) aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

55 (a) 25 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

(b) 1 a 15% en peso de bicarbonato sódico.

60

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

65 (a) aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

- (b) aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico; y
- (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

- (a) 25 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

10 (b) 1 a 15% en peso de bicarbonato sódico; y

- (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

15 (a) aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

20 (b) aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

25 (a) 40 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

(b) 1 a 15% en peso de bicarbonato sódico.

Ciertas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende:

30 (a) aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

35 (b) aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico;

- (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica comprende:

40 (a) 40 a 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina;

45 (b) 1 a 15% en peso de bicarbonato sódico;

- (c) el peso restante es otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica contiene preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina. Sin embargo, en algunas formas de realización, cada dosis individual contiene una porción de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina, de manera que pueden ser necesarias múltiples dosis de la composición (por ejemplo, se requieren dos o más comprimidos para una cantidad terapéuticamente eficaz). De este modo, cuando en esta solicitud se afirma que la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz, significa que la composición puede ser monodosis (por ejemplo, un comprimido) o multidosis (por ejemplo, dos comprimidos). En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica contiene entre 1 y 500 mg de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

60 En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica contiene entre 25 y 400 mg de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica contiene entre 100 y 300 mg de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina.

65

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por cualquier vía conveniente apropiada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), ocular, vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran típicamente de forma oral. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran típicamente como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula de gelatina dura o blanda, pastilla, gránulos, o una suspensión.

Métodos de tratamiento con compuestos de la invención

También se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección administrando la composición farmacéutica descrita en la presente memoria. En un ejemplo, un paciente humano es tratado con una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria en una cantidad para inhibir la actividad de ErbB2. En un ejemplo, un paciente humano es tratado con una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de ErbB2.

En otro ejemplo, se describe un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, al mamífero.

En ciertas formas de realización, la enfermedad hiperproliferativa es el cáncer.

En otro ejemplo, se describe un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero que necesita de tal tratamiento, en el que el método comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. El cáncer se selecciona de entre mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, NSCLC, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y laringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, y leucemia. Otra forma de realización proporciona el uso de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En otra forma de realización, el cáncer es positivo para ErbB2.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, gástrico, biliar, colorrectal, de pulmón, NSCLC, pancreático, de cabeza y cuello, ovárico, uterino y de cerebro.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, gástrico, biliar, colorrectal, de pulmón, NSCLC, pancreático, de cabeza y cuello, ovárico, y uterino.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de pulmón y ovárico.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, ovárico, gástrico y uterino.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, gástrico, colorrectal, NSCLC y ovárico.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona de entre cánceres de mama, pulmón, pancreático, colorrectal y de cabeza y cuello.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de mama.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer gástrico.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer biliar.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón.

5 En otra forma de realización, el cáncer es NSCLC.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer pancreático.

10 En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer ovárico.

En otra forma de realización, el cáncer es cáncer uterino.

15 En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de cerebro.

En otro ejemplo, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por ErbB2, que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria. Los ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer.

20 Otro ejemplo describe la utilización de una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

25 Otra forma de realización proporciona las dispersiones sólidas descritas en la presente memoria para su utilización en el tratamiento de una enfermedad. En una forma de realización adicional, la enfermedad es una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

30 Otra forma de realización proporciona las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para su utilización en el tratamiento de una enfermedad. En una forma de realización adicional, la enfermedad es una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

Ejemplos

35 A título ilustrativo, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe apreciarse que estos ejemplos no limitan la invención, y solamente pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar los compuestos descritos en la presente memoria, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos descritos en

40 la presente memoria se puede llevar a cabo con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo protegiendo apropiadamente grupos que interfieren, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones normales de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la

45 materia también reconocerán que las dispersiones sólidas y composiciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras dispersiones y composiciones, y se considera que los métodos alternativos para preparar las dispersiones y composiciones, así como composiciones alternativas, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

50 Ejemplo 1

Dispersión sólida al 30% usando PVP-VA

55 Se preparó una dispersión sólida que contiene 30 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y PVP-VA usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, un caudal de gas secante de 35 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado

60 secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 19,6 g (87,7% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la Tabla 1 están los resultados del análisis fisicoquímico. En la figura 1 se muestra el barrido de XRPD. El análisis del disolvente residual mostró que la dispersión tenía menos de 0,5% de THF, y MeOH indetectable.

65 El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se

recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 2. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 63,46 µg/ml y 245,05 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 52,50 µg/ml y 204,12 µg/ml*h, respectivamente.

5

Ejemplo 2

Dispersión sólida al 30% usando Eudragit

10 Se preparó una dispersión sólida que contiene 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-
 15 iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y Eudragit L100 usando una
 minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de
 disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de
 20 entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, un caudal de gas secante de 35 m³/hora, una presión de la
 boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado
 secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por
 pulverización produjo 18,6 g (82,7% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la Tabla 1 están los resultados
 del análisis fisicoquímico. En la figura 1 se muestra el barrido de XRPD. El análisis del disolvente residual mostró
 que la dispersión tenía aproximadamente 4,5% de THF, y MeOH indetectable.

20

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se
 suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se
 recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 3. La
 25 C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 22,70 µg/ml y 71,06 µg/ml*h,
 respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 9,26 µg/ml y 35,49 µg/ml*h,
 respectivamente.

25

Ejemplo 3

Dispersión sólida al 30% usando HPMCP

30 Se preparó una dispersión sólida que contiene 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-
 35 iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y HPMCP H-55 usando una
 minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de
 disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de
 entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, un caudal de gas secante de 35 m³/hora, una presión de la
 40 boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado
 secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por
 pulverización produjo 20,3 g (90,3% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la Tabla 1 están los resultados
 del análisis fisicoquímico. En la figura 1 se muestra el barrido de XRPD. El análisis del disolvente residual mostró
 que la dispersión tenía menos de 0,5% de THF, y MeOH indetectable.

35

40

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se
 suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se
 45 recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 4. La
 C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 25,00 µg/ml y 96,66 µg/ml*h,
 respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 16,15 µg/ml y 56,81 µg/ml*h,
 respectivamente.

45

Ejemplo 4

Dispersión sólida al 30% usando CAP

55 Se preparó una dispersión sólida que contiene 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-
 iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y CAP usando una minisecadora
 por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de
 MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de
 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, un caudal de gas secante de 35 m³/hora, una presión de la boquilla de 80
 60 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de
 la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo
 20,0 g (90,4% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la Tabla 1 están los resultados del análisis
 fisicoquímico. En la figura 1 se muestra el barrido de XRPD. El análisis del disolvente residual mostró que la
 dispersión tenía menos de 0,5% de THF, y MeOH indetectable.

55

60

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 5. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 11,62 µg/ml y 36,69 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 5,64 µg/ml y 20,58 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 5

10 Dispersión sólida al 30% usando HPMCAS

Se preparó una dispersión sólida que contiene 30 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y HPMCAS Grado M usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 163,19 mg (48,3% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la Tabla 1 están los resultados del análisis fisicoquímico. En la figura 1 se muestra el barrido de XRPD. El análisis del disolvente residual mostró que la dispersión tenía menos de 0,5% de THF, y MeOH indetectable.

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 6. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 19,04 µg/ml y 68,09 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 13,50 µg/ml y 51,74 µg/ml*h, respectivamente.

30 Tabla 1

| Ejemplo | Polímero | API: polímero | HPLC (% de área) | Tg (°C) | TGA pérdida de peso (%) | % THF (p/p) | Higroscopía (cambio, en % en peso, a 80% de RH) |
|---------|---------------|---------------|------------------|---------|-------------------------|-------------|---|
| Ref | | | 99,390 | | 4,9 | | <1% |
| 1 | PYP-YA | 3:7 | 99,45 | 117 | 2,3 | 0,5 | 14,4 |
| 2 | Eudragit L100 | 3:7 | 98,63 | 116 | 5,9 | 4,5 | 7,5 |
| 3 | HPMCP H-55 | 3:7 | 97,30 | 149 | 1,7 | 0,3 | 7,5 |
| 4 | CAP | 3:7 | 95,45 | 179 | 1,9 | 0,5 | 7,8 |
| 5 | HPMCAS | 3:7 | | 113 | NA | NA | NA |

Ejemplo 6

35 Dispersión sólida al 60% usando PVP-VA

Se preparó una dispersión sólida que contiene 60 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y PVP-VA usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 135,0 mg (88,2% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la figura 7 se muestra el barrido de XRPD.

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 8. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 34,80 µg/ml y 133,76 µg/ml*h,

respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 21,88 µg/ml y 84,43 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 7

Dispersión sólida al 60% usando Eudragit

Se preparó una dispersión sólida que contiene 60 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y Eudragit L100 usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 88,1 mg (52,4% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la figura 7 se muestra el barrido de XRPD.

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 9. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 26,82 µg/ml y 84,49 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 9,85 µg/ml y 34,89 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 8

Dispersión sólida al 60% usando HPMCP

Se preparó una dispersión sólida que contiene 60 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y HPMCP H-55 usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 98,0 mg (58,0% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la figura 7 se muestra el barrido de XRPD.

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 10. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 32,21 µg/ml y 38,28 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 9,96 µg/ml y 38,28 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 9

Dispersión sólida al 60% usando CAP

Se preparó una dispersión sólida que contiene 60 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y CAP usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 74,9 mg (44,6% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la figura 7 se muestra el barrido de XRPD.

El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 11. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 51,98 µg/ml y 144,91 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 15,07 µg/ml y 59,69 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 10Dispersión sólida al 60% usando HPMCAS

- 5 Se preparó una dispersión sólida que contiene 60 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y HPMCAS Grado M usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), una concentración de la disolución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 40°C a vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización produjo 113,3 mg (67,2% de rendimiento) de la dispersión sólida. En la figura 7 se muestra el barrido de XRPD.
- 10
- 15 El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H₂O y se añadió directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. Los resultados se dan en la figura 12. La C_{max} y la AUC para las especies farmacéuticas totales (coloidal + libre) fueron 26,45 µg/ml y 96,21 µg/ml*h, respectivamente. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fue 10,96 µg/ml y 42,83 µg/ml*h, respectivamente.
- 20

Ejemplo 11Dispersión sólida al 50% usando PVP-PA

- 25 Se preparó una dispersión sólida que contiene 50 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y PVP-VA usando una minisecadora por pulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización en un sistema de disolvente de MeOH:THF (1:3), a 3,9% una concentración de la disolución de pulverización de, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 30 ml/minuto, un caudal de gas secante de 40 m³/hora, una presión de la boquilla de 80 psig, un caudal de gas de la boquilla de 0,66 m³/hora, y un tipo de boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se realizó a 50°C a vacío durante aproximadamente 72 horas. El secado por pulverización produjo 28,7 g (72,7% de rendimiento) de la dispersión sólida.
- 30

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)Hemi-etanolato de base libre de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina

- 40 Etapa 1: *E*)-*N'*-(2-ciano-4-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tioureido)fenil)-*N,N*-dimetilformimidamida se acopló con 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamina en acetato de isopropilo:ácido acético (65:35 v/v) a 45°C para producir 1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolin-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea (91%).
- 45 Etapa 2: La 1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolin-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea se agitó en tetrahidrofurano en condiciones básicas (NaOH 2,5N), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Se cargó agua para producir *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina (96%) como una mezcla de polimorfos (generalmente una mezcla que contiene una o más de la Forma C, Forma G hemi-THF, Forma G, mono-THF, Forma M o Forma P).
- 50 Etapa 3: La *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina de la Etapa 2 se trituró en etanol a más de 65°C para proporcionar *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina Forma B Etanol (89%).
- 55

En las figuras 1 y 7 se muestran los barridos de XRPD del hemi-etanolato cristalino (Forma B Etanol).

- 60 El ensayo de la disolución se llevó a cabo a un pH de 6,5 en amortiguador de fosfato. Los cristales (partículas) se suspendieron en H₂O y se añadieron directamente a la disolución amortiguadora a 37°C. El perfil de disolución se recogió a lo largo de un período de aproximadamente 240 minutos. La C_{max} y la AUC para la especie farmacéutica libre fueron 0,44 µg/ml y 5,49 µg/ml*h, respectivamente.

Ejemplo 13

- 65 Composición farmacéutica 1

ES 2 650 608 T3

Los comprimidos que contienen las dispersiones sólidas de cualquiera de los ejemplos 1 a 11 se pueden preparar de manera convencional, que comprenden:

| Función | Ingrediente | % de mezcla |
|-------------------------|---|-------------|
| API | Dispersión sólida según se prepara en el Ejemplo 11 | 50 |
| Disgregante | Crospovidona - Polyplasdone® | 6 |
| Osmógeno | NaCl | 5 |
| Osmógeno | KCl | 5 |
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |
| Extragranular | | |
| Aglutinante / Diluyente | Celulosa microcristalina - Avicel® | 19,25 |
| Osmógeno | NaCl | 4,625 |
| Osmógeno | KCl | 4,625 |
| Disgregante | Polyplasdone | 4 |
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |

5 En una preparación, los comprimidos se obtuvieron usando OPADRY II 85F92727 a 3% en peso como revestimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de API.

Ejemplo 14

Composición farmacéutica 2

Los comprimidos que contienen las dispersiones sólidas de cualquiera de los Ejemplos 1 a 11 se pueden preparar de manera convencional, que comprenden:

| Función | Ingrediente | % de mezcla |
|-------------------------|---|-------------|
| API | Dispersión sólida según se prepara en el Ejemplo 11 | 50 |
| Disgregante | Crospovidona - Polyplasdone® | 6 |
| Disgregante | NaHCO ₃ | 3 |
| Osmógeno | NaCl | 5 |
| Osmógeno | KCl | 5 |
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |
| Extragranular | | |
| Aglutinante / Diluyente | Celulosa microcristalina - Avicel® | 16,25 |
| Osmógeno | NaCl | 4,625 |
| Osmógeno | KCl | 4,625 |
| Disgregante | Polyplasdone | 4 |
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |

En una preparación, los comprimidos se obtuvieron usando OPADRY II 85F92727 a 3% en peso como revestimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de API.

Ejemplo 15

Composición farmacéutica 3

Los comprimidos que contienen las dispersiones sólidas de cualquiera de los Ejemplos 1 a 11 se pueden preparar de manera convencional, que comprenden:

| Función | Ingrediente | % de mezcla |
|-------------------------|---|-------------|
| API | Dispersión sólida según se prepara en el Ejemplo 11 | 50 |
| Disgregante | Crospovidona - Polyplasdone® | 6 |
| Osmógeno | NaCl | 10,625 |
| Osmógeno | KCl | 10,625 |
| Carga | Lactosa | 21,25 |
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |
| Extragranular | | |

| | | |
|-------------------------|-----------------------------|------|
| Agente de deslizamiento | Dióxido de silicio coloidal | 0,5 |
| Lubricante | Estearato de magnesio | 0,25 |

En una preparación, los comprimidos se obtuvieron usando OPADRY II 85F92727 a 3% en peso como revestimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de API.

5 Ejemplo 16

Composición farmacéutica de referencia – polvo en cápsula

10 Se preparó una composición de PIC que contiene 25 mg o 100 mg de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina como se prepara en el Ejemplo 12. La composición de PIC se preparó en cápsulas de gelatina duras opacas blancas de tamaño 00.

15 Se llevó a cabo una comparación del ensayo de disolución que compara la composición de PIC del hemietanolato cristalino del Ejemplo 16 y el comprimido de la dispersión sólida de PVP-VA al 50% (Ejemplo 11) del Ejemplo 13 en 900 ml de amortiguador de citrato 10 mM a 37°C y a pH de 4,5, usando el Aparato II de la USP a 75 rpm. Los resultados se muestran en la figura 13.

Ejemplo 17

Cribado de estabilidad

20 Se completó un cribado de estabilidad de las dispersiones secadas por pulverización a 40°C, 75% de humedad relativa en condiciones abiertas, en viales de vidrio, a lo largo de un período de 8 días. Los resultados se muestran en la TABLA 2.

Tabla 2

| Tiempo | HPLC % de área | | | |
|-----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| | Ejemplo 1 | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 |
| Estándar | 99,39 | 99,39 | 99,39 | 99,39 |
| Según se recibe | 99,45 | 98,63 | 97,30 | 95,45 |
| 4 días | 99,21 | 96,10 | 93,03 | 90,89 |
| 8 días | 99,35 | 93,16 | 86,63 | 87,15 |

30 El degradante principal observado fue la impureza de carbamato, probablemente debida a la naturaleza ácida de algunos de estos polímeros. El análisis de XRPD durante el transcurso del estudio no mostró signos de cristalización para ninguna dispersión sólida de los Ejemplos 1-4.

Ejemplo 18

Farmacocinética *in vivo* en Beagles

35 La dispersión sólida del Ejemplo 1 se ensayó frente a una formulación en suspensión micronizada cristalina (*d*(v, 0,9) = 3,0 μm) del Ejemplo 12 en condiciones en ayunas normales, así como con pretratamiento usando pentagastrina o famotidina. La dispersión sólida del Ejemplo 1 se preparó como una suspensión en agua, y se administró oralmente. La suspensión micronizada del Ejemplo 12 se preparó como una suspensión con SyrSpend® SF Dry reconstituida con agua y administrada oralmente. Para reducir la variabilidad, los perros Beagle se cruzaron de pentagastrina a famotidina después de un período de reposo farmacológico de 5 días. La pentagastrina es un modificador del pH para modificar el pH gástrico a aproximadamente 2 a 3, y la famotidina es un modificador del pH para modificar el pH gástrico a aproximadamente 5 a 7,5 (Zhou, Rong, et al. "pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model." Pharm. Res. Vol. 22, n° 2 (Feb. 2005): p. 188-192). Hubo cuatro perros Beagle por grupo. El grupo A recibió pretratamiento con pentagastrina, la suspensión micronizada del Ejemplo 12, seguido de un período de reposo farmacológico de 5 días, después pretratamiento con famotidina, y finalmente la suspensión micronizada del Ejemplo 12. El grupo B recibió pretratamiento con pentagastrina, la dispersión sólida del Ejemplo 1, seguido de un período de reposo farmacológico de 5 días, después pretratamiento con famotidina, y finalmente la dispersión sólida del Ejemplo 1. El grupo C recibió la suspensión micronizada del Ejemplo 12, seguido de un período de reposo farmacológico de 5 días, y finalmente la dispersión sólida del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la TABLA 3.

Tabla 3

| Pretratamiento | Formulación de dosificación | AUC _{inf} (µg*h/ml) | C _{max} (µg/ml) |
|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Ninguno | Suspensión micronizada del Ejemplo 12 | 7,43 ± 1,77 | 1,88 ± 0,35 |
| | Dispersión sólida del Ejemplo 1 | 10,0 ± 2,7 | 2,29 ± 0,54 |
| 6 µg/kg de Pentagastrina | Suspensión micronizada del Ejemplo 12 | 17,2 ± 2,7 | 3,29 ± 0,13 |
| | Dispersión sólida del Ejemplo 1 | 13,0 ± 3,6 | 3,12 ± 0,62 |
| 40 mg/kg de Famotidina | Suspensión micronizada del Ejemplo 12 | 1,74 ± 0,39 | 0,514 ± 0,092 |
| | Dispersión sólida del Ejemplo 1 | 6,32 ± 2,88 | 1,45 ± 0,54 |

- 5 Debe apreciarse que las formas de realización enumeradas no están destinadas a limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, la invención está destinada a comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define mediante las reivindicaciones. De este modo, la descripción anterior se considera únicamente ilustrativa de la invención como se reivindica.
- 10 Las palabras “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, e “incluye”, cuando se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones siguientes, están destinadas a especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas señalados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes, etapas, o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispersión sólida que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina y un polímero de dispersión.
- 10 2. Dispersión sólida según la reivindicación 1, que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina amorfa.
- 15 3. Dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el polímero de dispersión se selecciona de entre polímeros y copolímeros de vinilo, PVP-VA, polialcoholes vinílicos, copolímeros de polialcohol vinílico-poliacetato de vinilo, PVP, copolímeros de acrilato y metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímeros de polietileno-polialcohol vinílico, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímero de injerto constituido por polietilenglicol, polivinilcaprolactama y poliacetato de vinilo, polímeros celulósicos, tales como acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de hidroxietilcelulosa, e hidroxietilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato-butilato de carboximetilcelulosa.
- 20 4. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión es el copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo.
- 25 5. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión es el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 30 6. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión es el acetato-ftalato de celulosa.
- 35 7. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión se selecciona de entre copolímero de vinilpirrolidina/acetato de vinilo e hidroxipropilmetilcelulosa, o mezclas de los mismos.
- 40 8. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión es el copolímero de vinilpirrolidina/acetato de vinilo.
- 45 9. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de dispersión es la hidroxipropilmetilcelulosa.
- 50 10. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso con respecto al polímero de dispersión.
- 55 11. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que por lo menos 80% de la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina está en forma amorfa.
- 60 12. Dispersión sólida según la reivindicación 11, en la que por lo menos 95% de la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina está en forma amorfa.
- 65 13. Composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición es un comprimido.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende:
- (a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de la dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12;
 - (b) aproximadamente 0,1 a 20% en peso de un disgregante;
 - (c) aproximadamente 0,1 a 25% en peso de un osmógeno;
 - (d) aproximadamente 0,1 a 10% en peso de un agente deslizante;
 - (e) aproximadamente 0,1 a 10% en peso de un lubricante; y

(f) aproximadamente 0,1 a 25% en peso de un aglutinante.

5 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende:

(a) *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina; y

10 (b) bicarbonato sódico.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende:

15 (a) aproximadamente 1 a aproximadamente 70% en peso de la dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y

(b) aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de bicarbonato sódico.

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que la dispersión sólida es de aproximadamente 25 a aproximadamente 60% en peso.

20 19. Dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad.

25 20. Dispersión sólida para su utilización según la reivindicación 19, en la que la enfermedad es el cáncer.

21. Dispersión sólida para su utilización según la reivindicación 20, en la que el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, gástrico, biliar, colorrectal, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer pancreático, de cabeza y cuello, ovárico, uterino y de cerebro.

30 22. Dispersión sólida para su utilización según la reivindicación 20 o 21, en la que el cáncer es positivo para ErbB2.

Figura 1

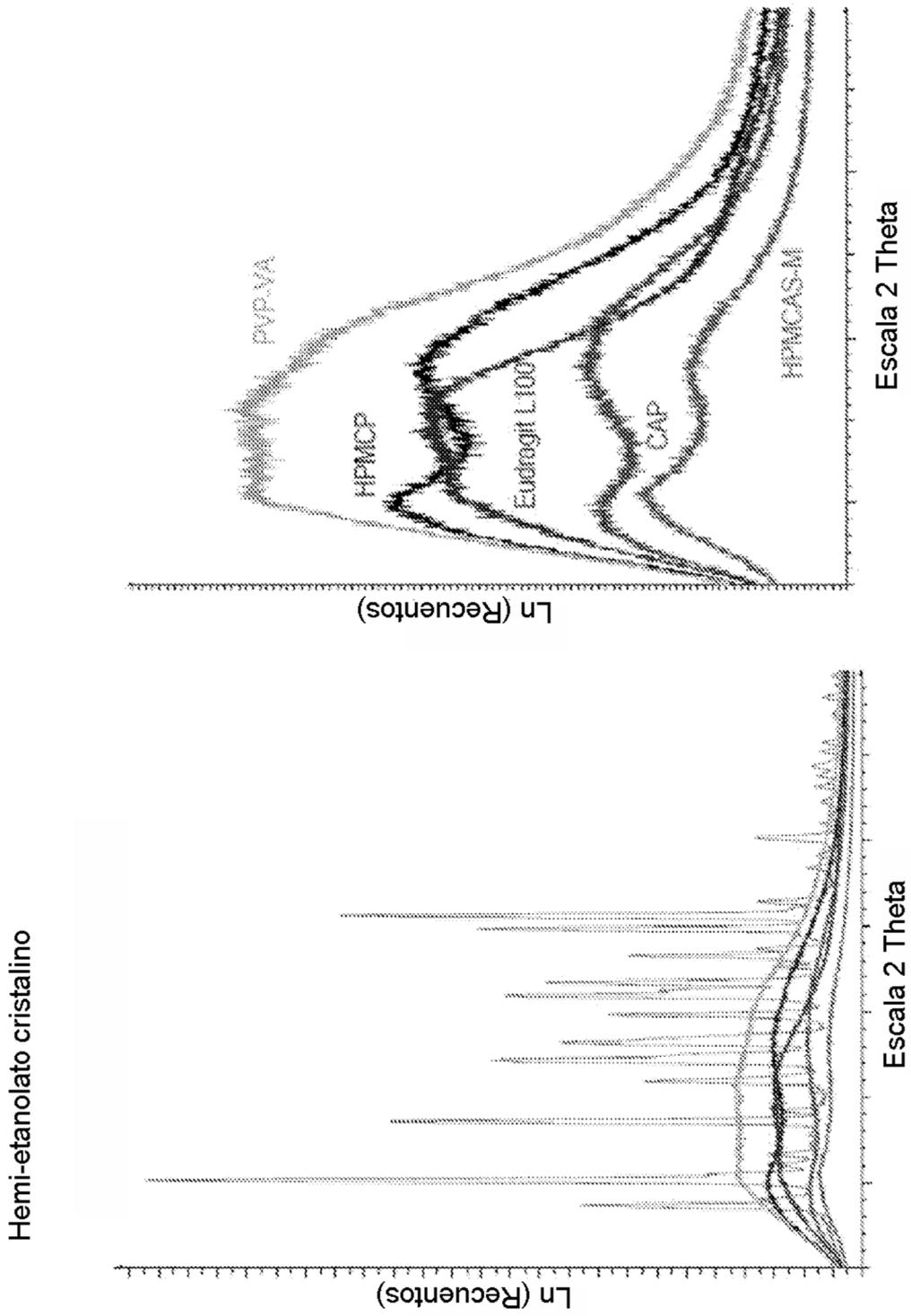


Figura 2

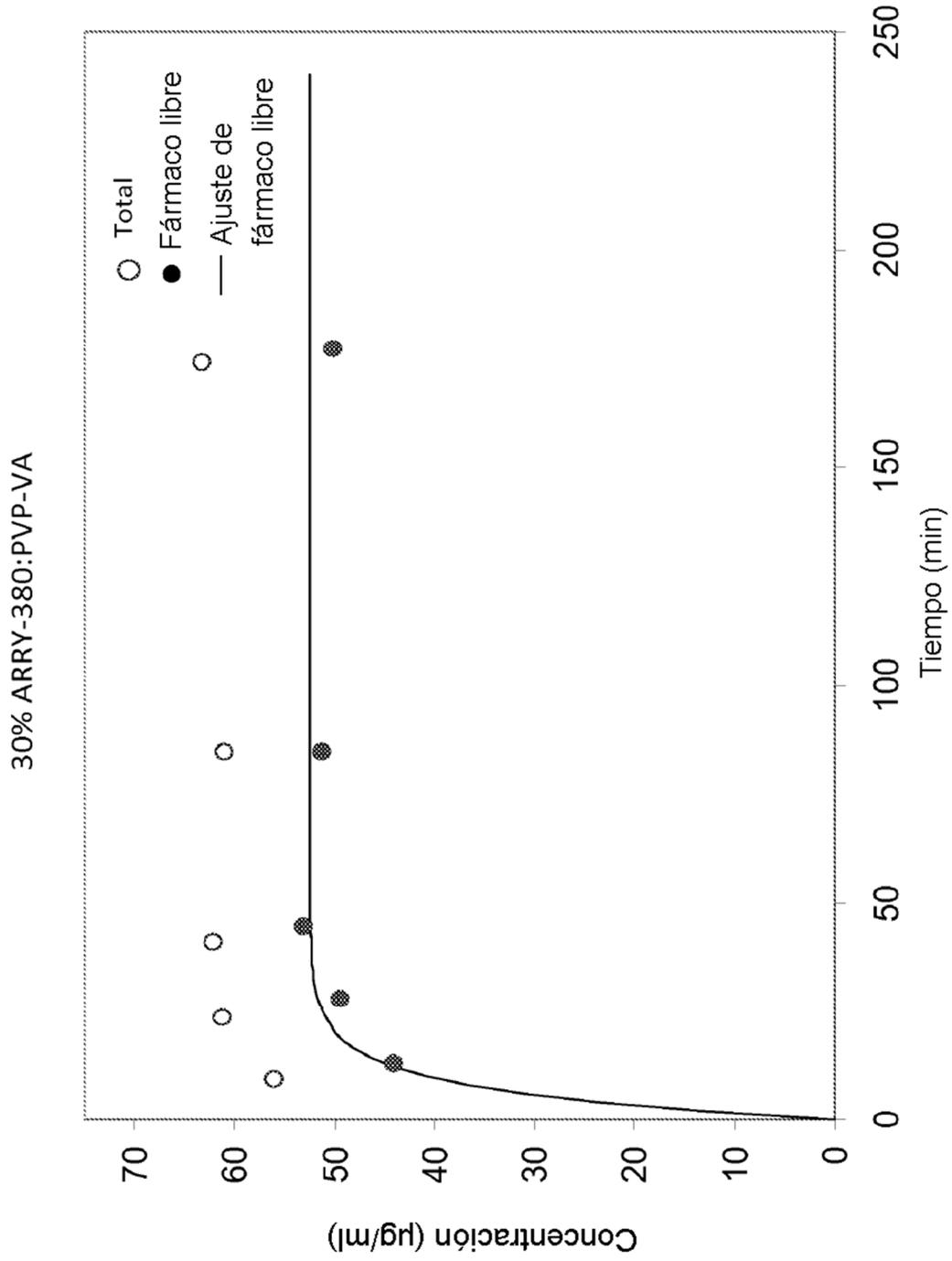


Figura 3

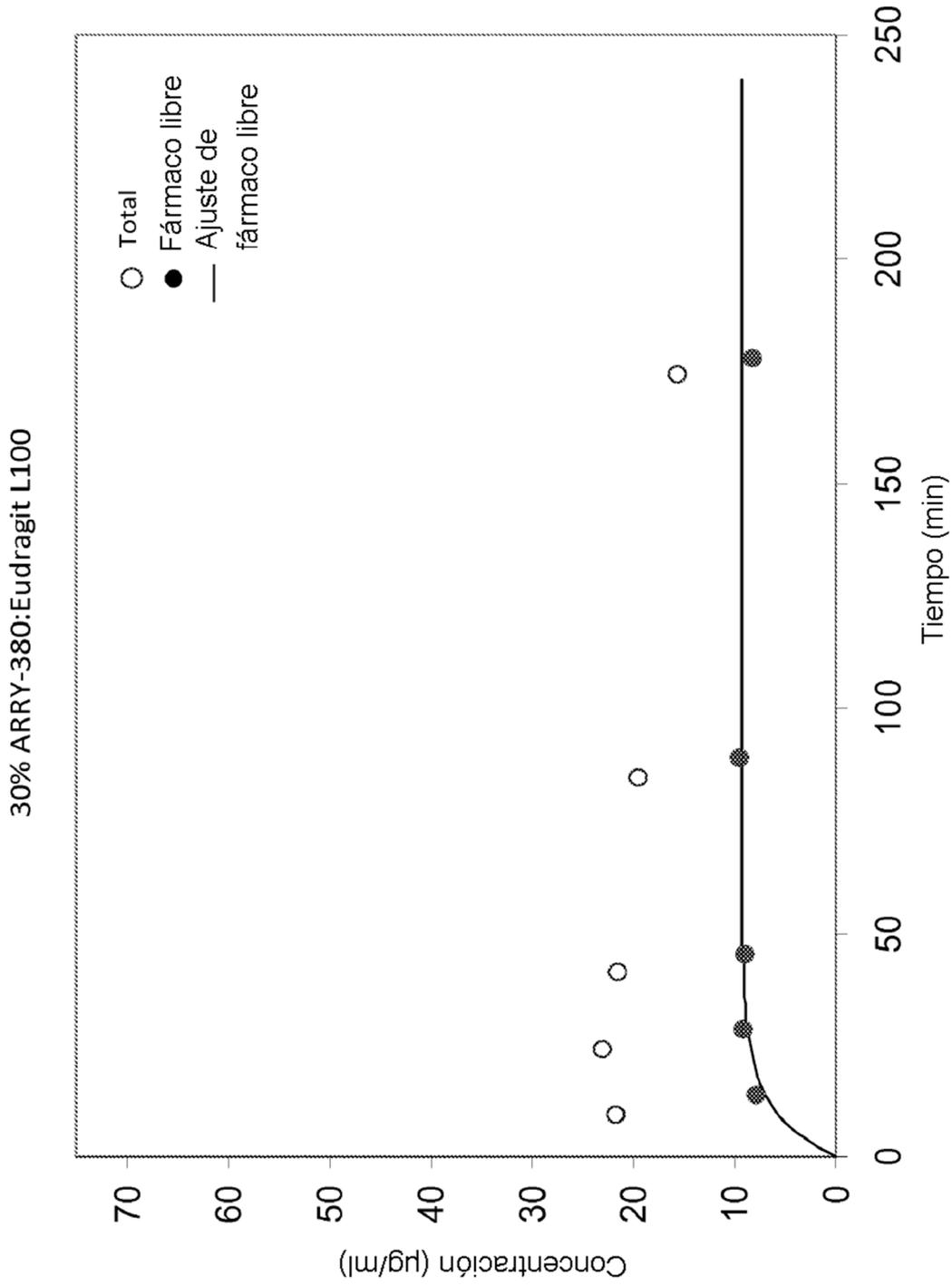


Figura 4

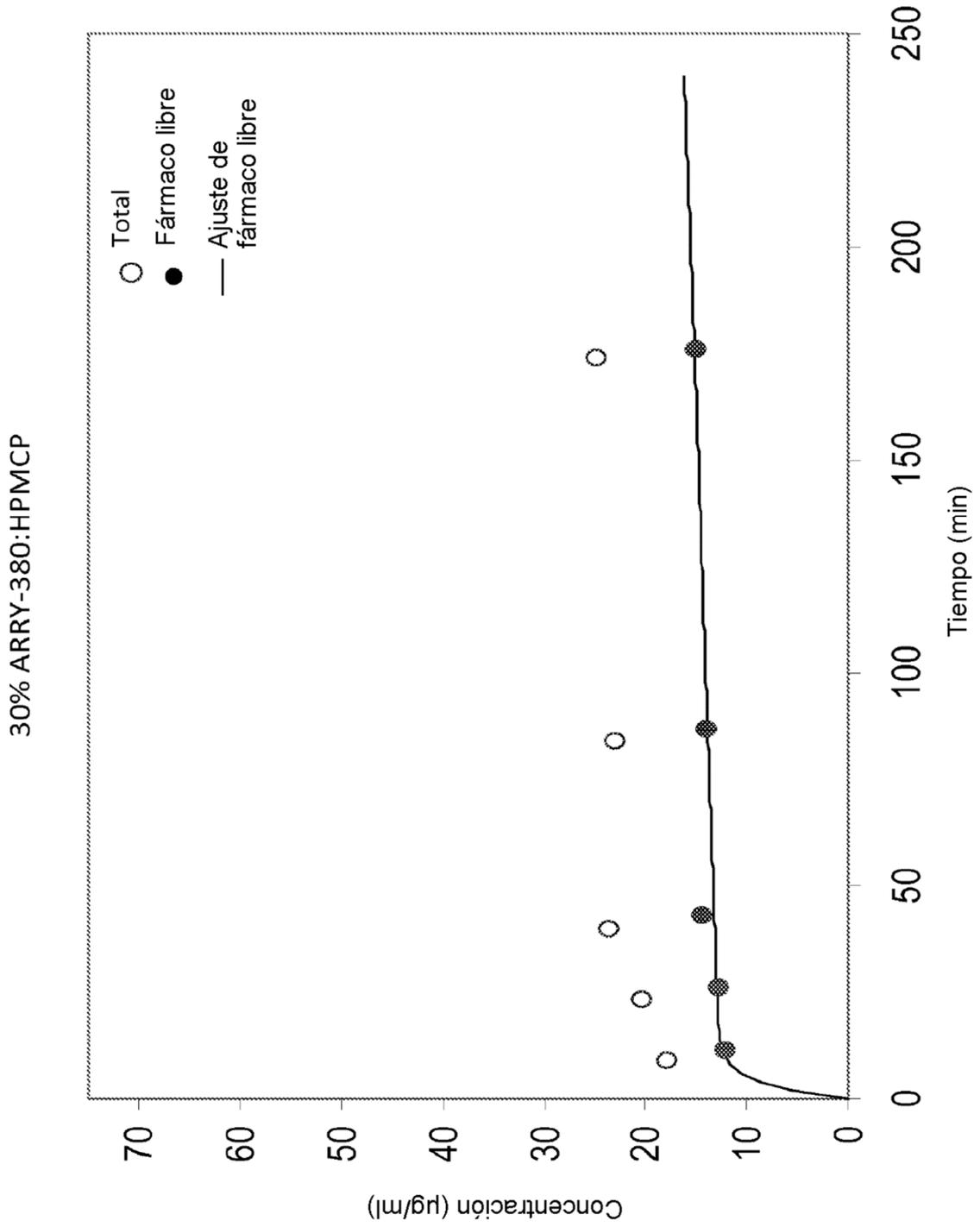


Figura 5

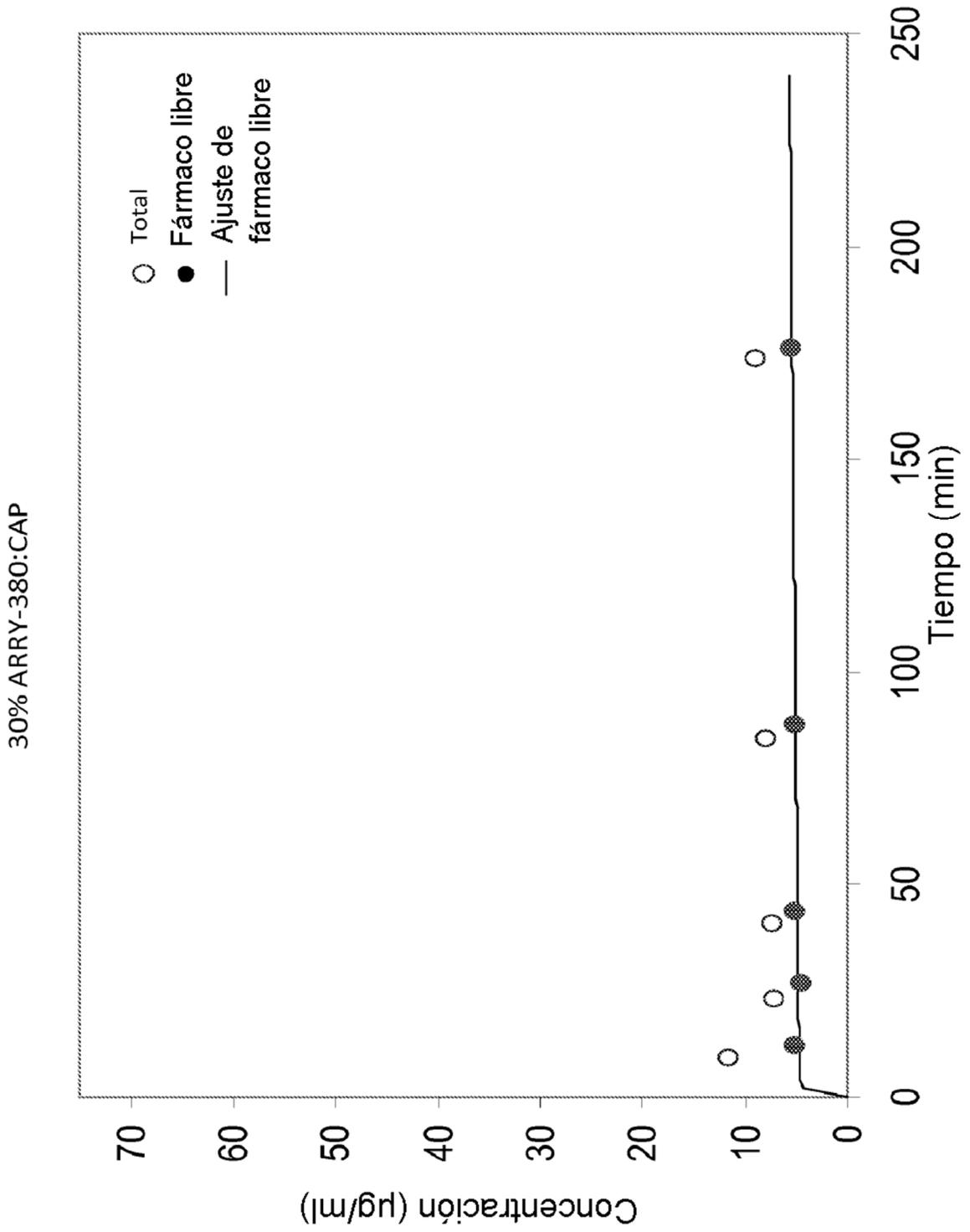


Figura 6

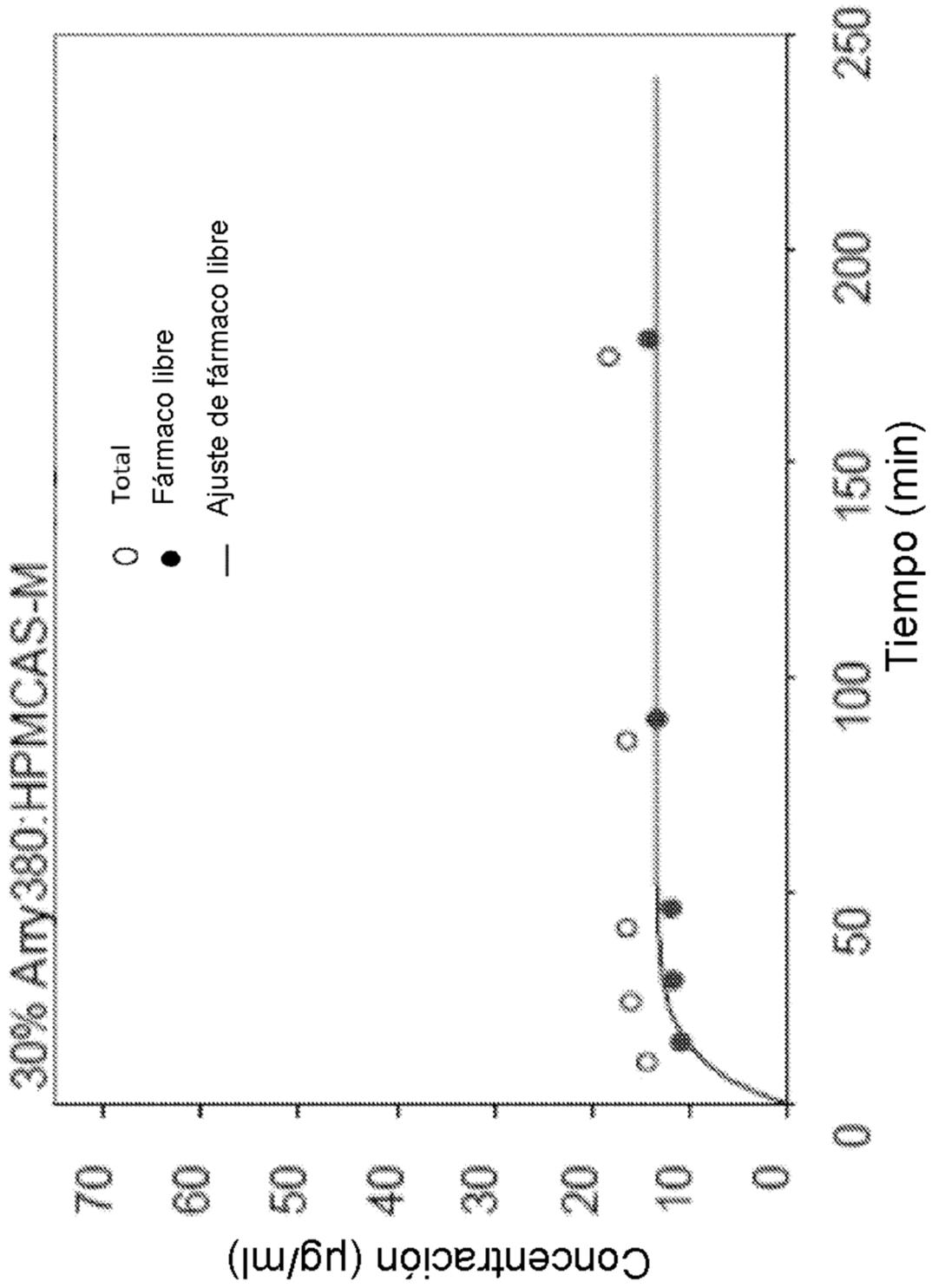


Figura 7

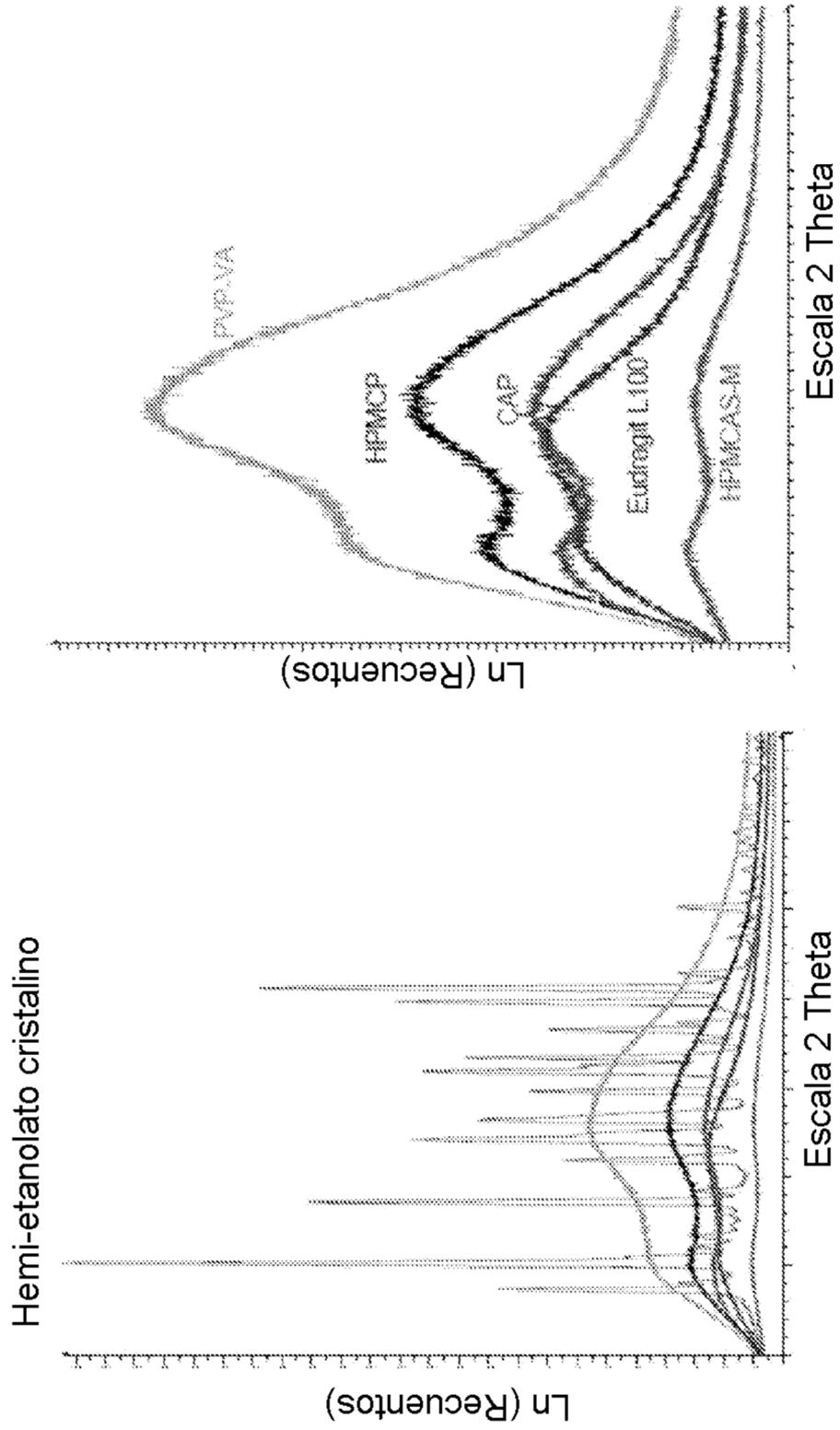


Figura 8

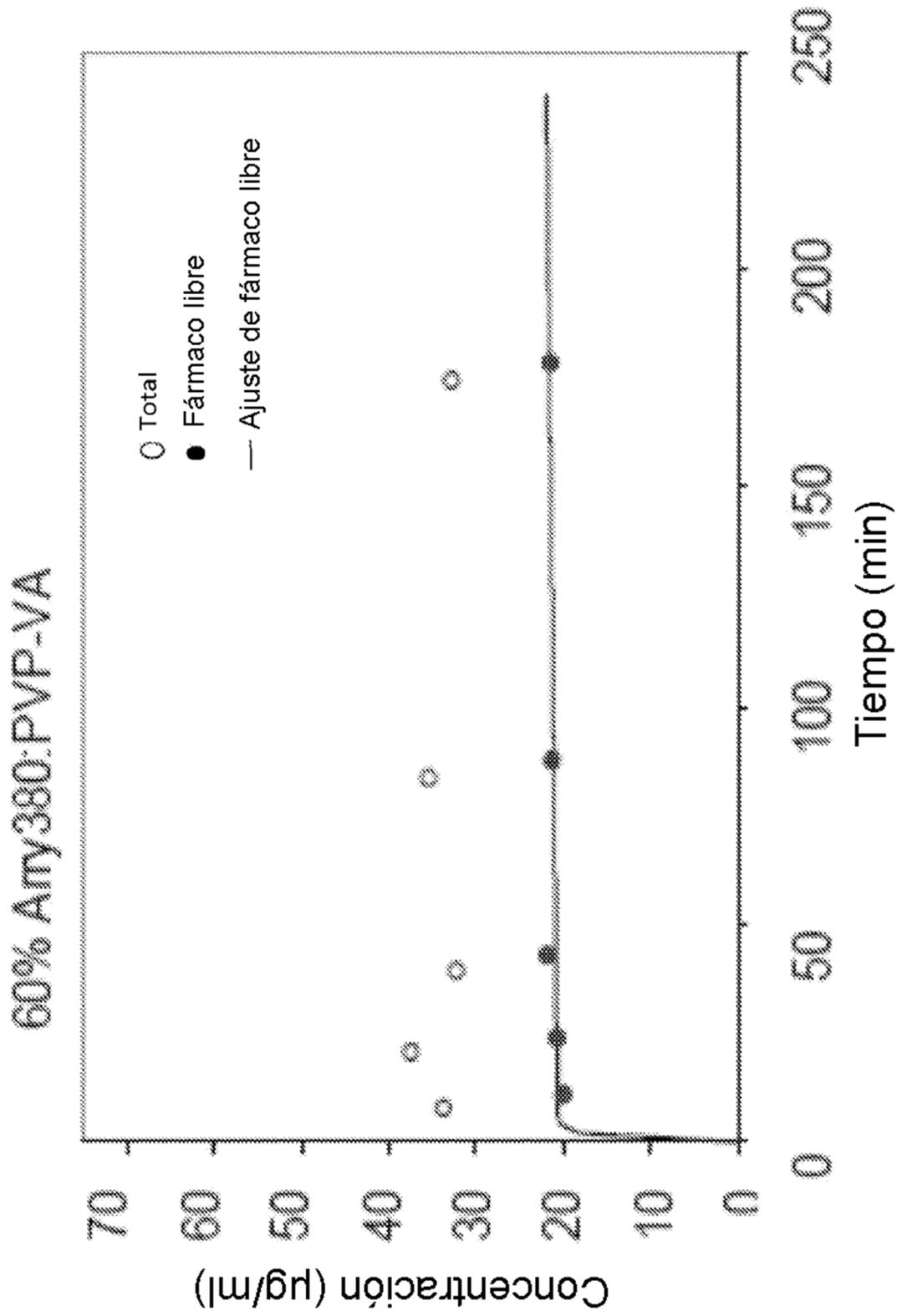


Figura 9

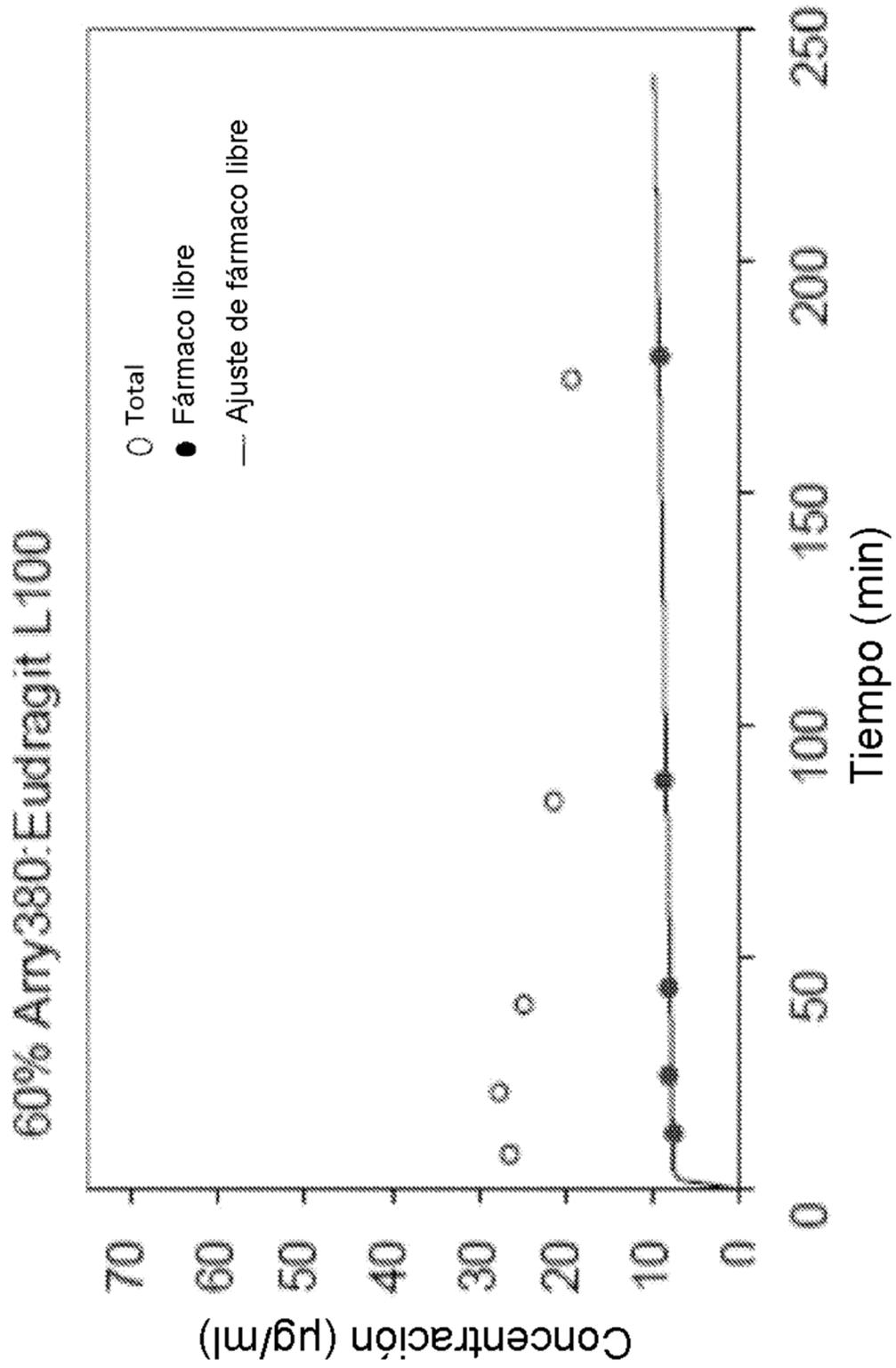


Figura 10

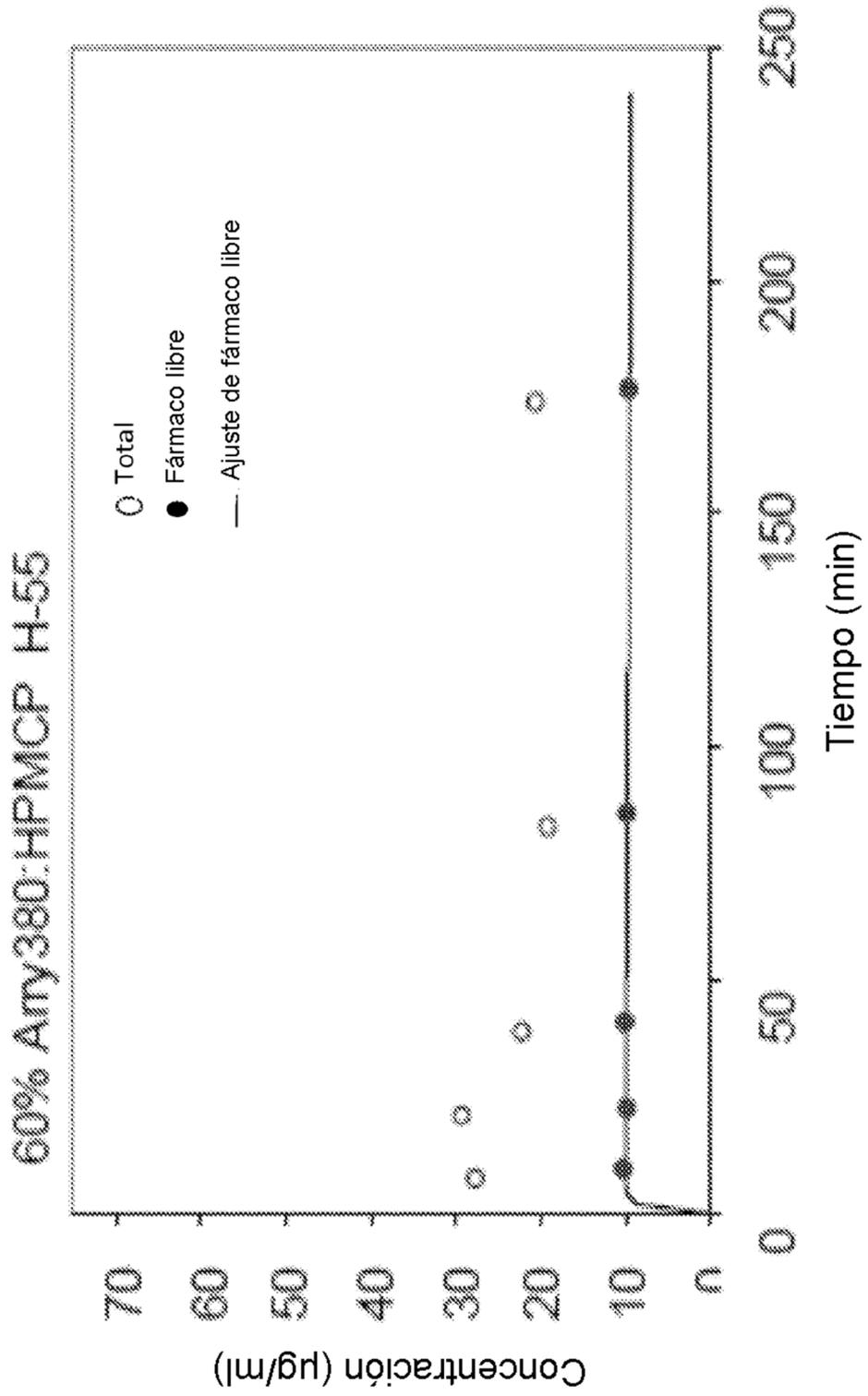


Figura 11

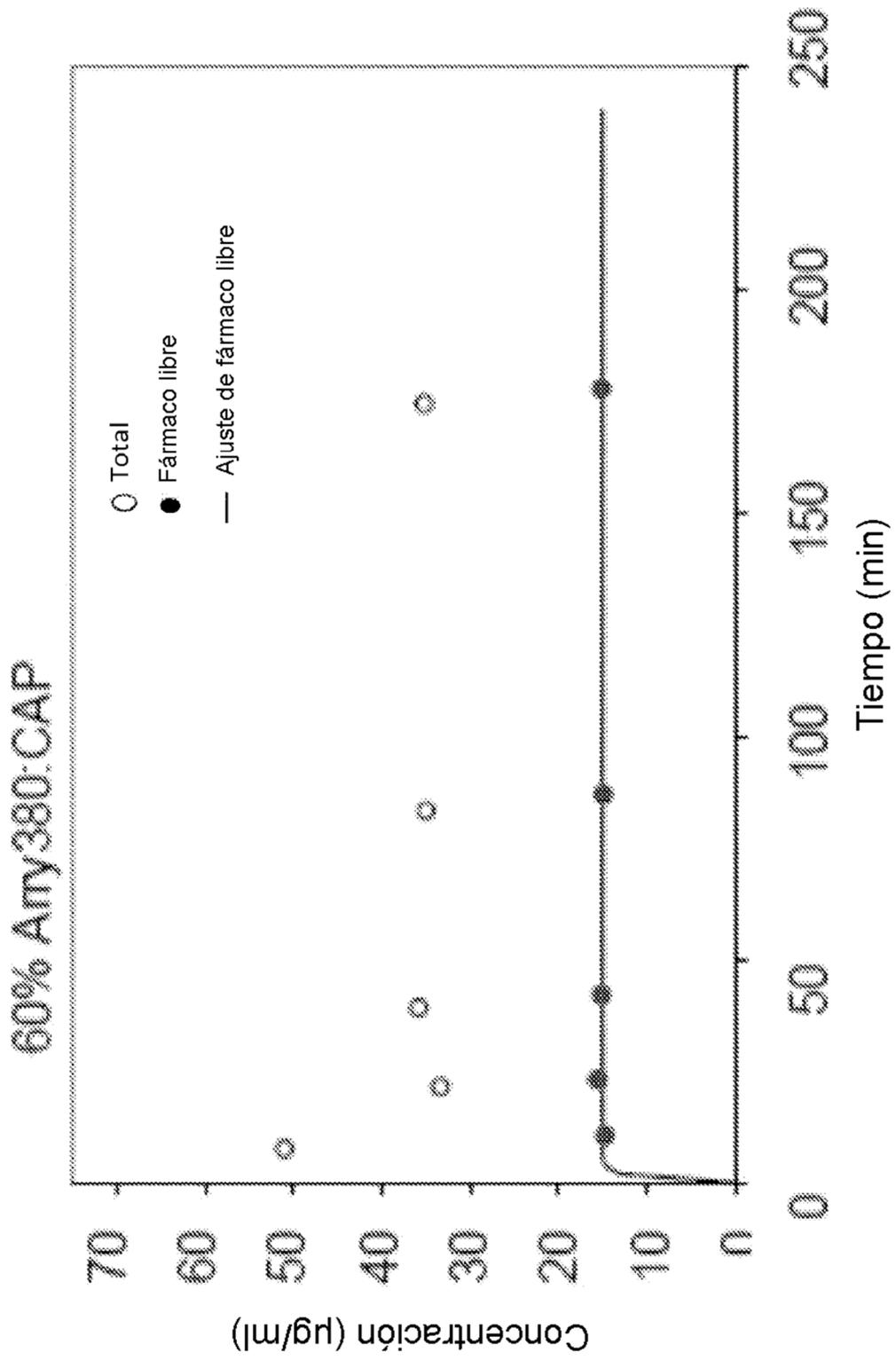


Figura 12

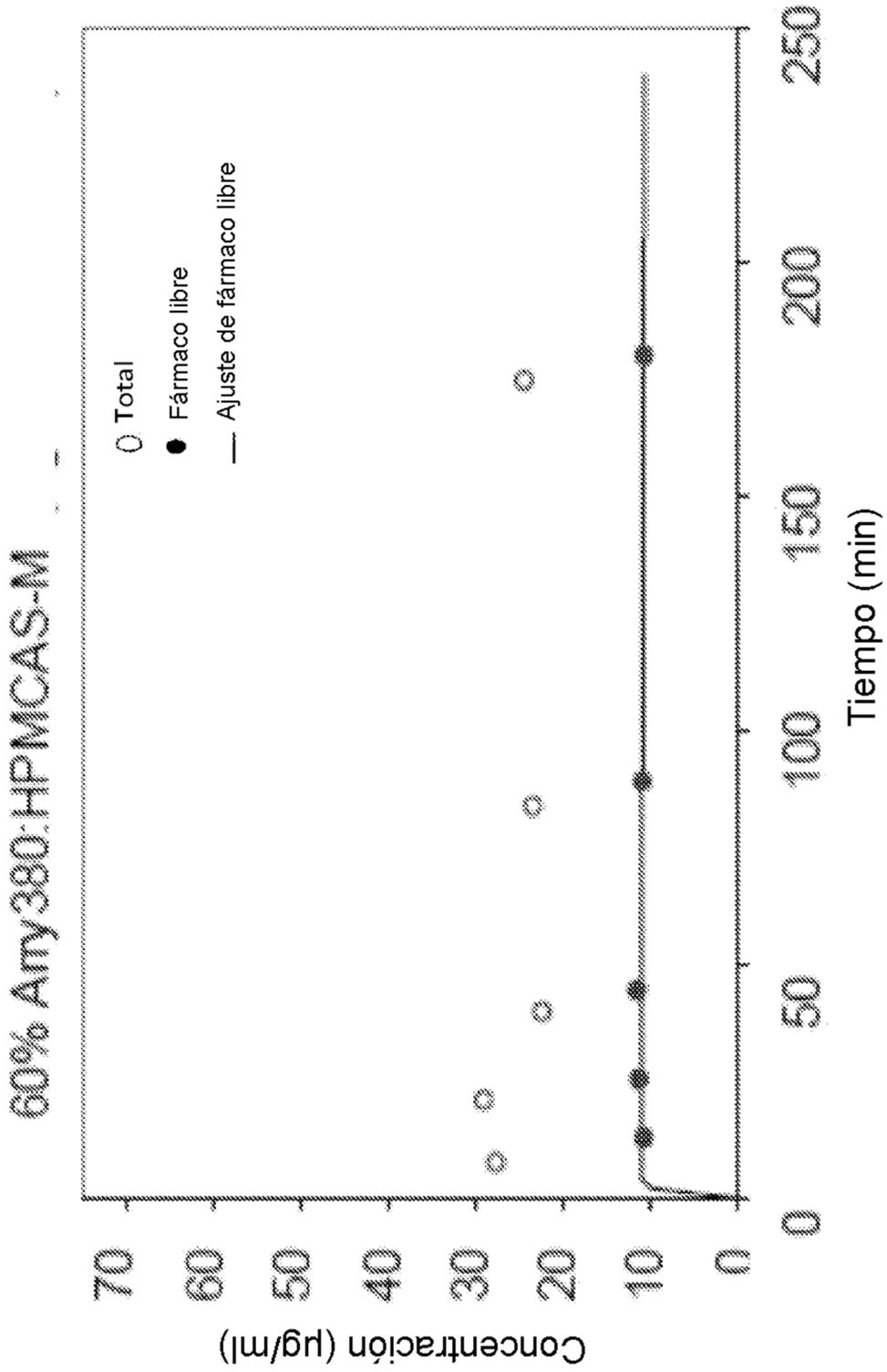


Figura 13

