

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 519**

51 Int. Cl.:

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2008** **PCT/US2008/082618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009** **WO09061909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2008** **E 08848427 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2217241**

54 Título: **Granulación en húmedo que usa un agente secuestrante de agua**

30 Prioridad:

07.11.2007 US 986237 P

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

14.06.2018

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:

SUN, THOMAS y
LO, RAY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 672 519 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

Granulación en húmedo que usa un agente secuestrante de agua

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con la farmacéutica/química de formulación. Se entiende que la invención se aplica generalmente a formulaciones de compuestos hidrolíticamente inestables. Como una realización preferida, se proporcionan aquí formulaciones de sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de sodio (Compuesto 1) preparado mediante un proceso de granulación en húmedo. Dichas formulaciones inhiben la degradación del Compuesto 1 durante el almacenamiento prolongado bajo condiciones ambientales. Las formulaciones son útiles para tratar una variedad de enfermedades que incluyen linfoma, púrpura trombocitopenia (ITP) inmune (idiopática) y artritis reumatoide (RA).

15 Estado de la técnica

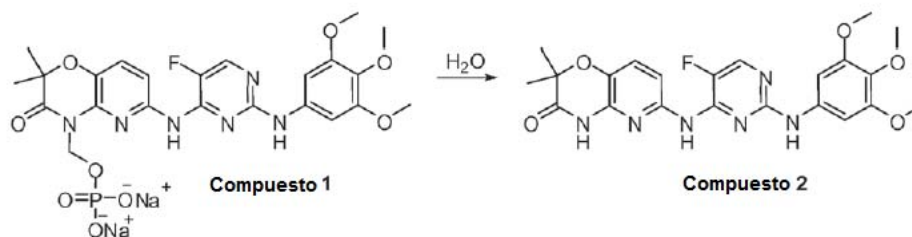
El Compuesto 1 se encuentra actualmente en estudios clínicos para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como linfoma, ITP y RA. La dosificación se realiza actualmente con tabletas administradas por vía oral. Dos juegos de tabletas usadas contienen concentraciones relativamente altas del Compuesto 1, es decir, 50 mg y 100 mg de principio activo.

El compuesto 1, tal como se sintetiza, forma aglomerados esponjosos similares al algodón con una densidad a granel muy baja (~0.15 - 0.30 g/mL). Esta característica confiere un flujo de polvo pobre y hace la compresión directa a las tabletas del activo no práctica. Un flujo de polvo pobre también resulta en una amplia variación de peso dentro del producto final debido al relleno variable de troqueles de tabletas, etc. Por consiguiente, es deseable formular el Compuesto 1 con excipientes de mayor densidad tales como rellenos, aglutinantes, agentes de desintegración, etc. que aumentan la densidad a granel y hacen que la propiedad del flujo sea adecuada para la compresión en tabletas.

La granulación es un proceso bien conocido en la industria farmacéutica, que implica la preparación de agregados ("gránulos") de partículas finas de materiales. Dichos gránulos a menudo se compactan para formar tabletas. Se granulan las formulaciones de polvos farmacéuticos por una variedad de razones que se dividen en dos clases principales: procesamiento y formulación. Los motivos de procesamiento se ejemplifican por la necesidad de densificación y agregación. Un material denso y granular fluiría más uniformemente y rellenaría los troqueles en las máquinas de tabletas a alta velocidad mejor y con mayor consistencia que una simple mezcla.

Un método de fabricación de gránulos se denomina "granulación en húmedo". En su forma más simple, la granulación en húmedo implica la adición de un fluido de granulación, comúnmente agua, que funciona como un líquido de granulación, a un polvo agitado que comprende los materiales que se van a granular. El líquido de granulación se puede usar solo o como un solvente que contiene un aglutinante (también denominado "adhesivo disuelto") que se usa para asegurar la adhesión de las partículas una vez que el gránulo está seco. Si se realiza el secado y la posterior manipulación con cuidado, los agregados conservarán su integridad, dando un material que es tanto más denso como más fluido que el material original. La granulación en húmedo también se ha llevado a cabo con solventes orgánicos o mezclas de solventes orgánicos en agua, pero los solventes orgánicos pueden presentar riesgos de incendio o toxicidad.

La granulación en húmedo añade un grado significativo de dificultad, especialmente cuando el agente activo es sensible al agua o al calor. Esta invención se contempla generalmente para compuestos hidrolíticamente inestables. El Compuesto 1, que incluye su hexahidrato, es sensible al agua y se descompone de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El Compuesto 1 es un profármaco del Compuesto 2. Es preferible, entonces, que cualquier proceso de granulación en húmedo que emplee agua se realice de una manera en la que se produce poca o ninguna degradación del

Compuesto 1 ya sea durante la granulaci3n, formaci3n de tabletas o almacenamiento, de modo que asegure que se alcanzan los niveles sist3micos apropiados del Compuesto 2.

- 5 Adem3s, es preferible que las tabletas formadas tengan una dureza suficiente para que puedan manipularse a mano sin romperse, pero se desintegran r3pidamente con la administraci3n.

Resumen de la invenci3n

- 10 Esta invenci3n se dirige generalmente a formulaciones hidrol3ticamente estables de compuestos hidrol3ticamente inestables, en particular a formulaciones hidrol3ticamente estables de Compuesto 1 que tienen una densidad a granel suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 30 kp, en la que se preparan dichas formulaciones en un proceso de granulaci3n en h3medo. La formulaci3n luego se convierte en tabletas mediante t3cnicas de compresi3n convencionales. En algunas realizaciones, las tabletas tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 12 kp a aproximadamente 20 kp, m3s preferiblemente entre aproximadamente 14 kp y aproximadamente 18 kp. En algunas realizaciones preferidas, las tabletas tienen una dureza de aproximadamente 16 kp. Esta invenci3n se dirige adicionalmente a tabletas formadas a partir de estas formulaciones hidrol3ticamente estables de Compuesto 1.

- 20 En particular, esta invenci3n est3 dirigida al resultado sorprendente e inesperado de que la inclusi3n de un agente secuestrante de agua de mayor densidad a granel con el Compuesto 1 en la formulaci3n, permite el uso de agua en un proceso de granulaci3n en h3medo a pesar de la inestabilidad hidrol3tica de Compuesto 1.

- 25 Esta invenci3n est3 dirigida adem3s al descubrimiento de que la densidad a granel de la formulaci3n homog3nea resultante se correlaciona con la dureza de la tableta comprimida y el control de la densidad a granel para entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.65 g/mL, y preferiblemente entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.60 g/mL, proporciona tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 30 kp. Dichas tabletas tambi3n exhiben al menos un 75% de disoluci3n en menos de 45 minutos en una soluci3n acuosa mantenida a pH 7.4 y una temperatura de 37°C + 0.5°C.

- 30 Esta invenci3n se dirige adem3s al descubrimiento de que las tabletas de esta invenci3n tienen una vida 3til sorprendentemente larga con una degradaci3n m3nima del Compuesto 1 durante el almacenamiento bajo condiciones ambientales. Por consiguiente, las tabletas as3 formadas son adecuadas para administraci3n oral.

- 35 En vista de lo anterior, en uno de sus aspectos de formulaci3n, esta invenci3n se dirige a una formulaci3n granulada en h3medo que comprende agua, una cantidad efectiva de Compuesto 1, una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposici3n del Compuesto 1 en la que dicha formulaci3n, despu3s del secado, tiene una densidad a granel suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 30 kp.

- 40 En una realizaci3n, la densidad a granel de la formulaci3n seca est3 entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.65 g/mL y preferiblemente entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.60 g/mL.

- 45 En otra realizaci3n, se selecciona el agente secuestrante de agua de mayor densidad a granel del grupo que consiste en almid3n (por ejemplo, almid3n parcialmente pregelatinizado), sulfato de magnesio, cloruro de calcio, gel de s3lice, caol3n y similares. Preferiblemente, se emplea almid3n y, m3s preferiblemente, se emplea Almid3n 1500 disponible de Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EEUU. En algunas realizaciones, el almid3n se deriva de ma3z (ma3z). En una realizaci3n preferida, el almid3n pregelatinizado se deriva de ma3z.

- 50 En otra realizaci3n, la formulaci3n comprende adem3s uno o m3s rellenos tales como celulosas microcristalinas (por ejemplo, Avicel PH 102 (FMC Newark, DE 19711), Emcocel 90M (JRS Pharma Patterson, NY 12563), etc.) y/o uno o m3s lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o uno o m3s agentes de suspensi3n/aglutinaci3n (por ejemplo, Plasdone K29/32 (ISP Wayne, NJ 07470)) y/o uno o m3s agentes de desintegraci3n (por ejemplo, glicolato de almid3n s3dico (JRS) Pharma Rosenberg, Alemania), y similares.

- 55 En otro aspecto, esta invenci3n se dirige a una tableta que comprende agua, una cantidad efectiva de Compuesto 1, y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposici3n del Compuesto 1, en la que dicha tableta tiene una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 30 kp.

- 60 En otra realizaci3n, las tabletas de esta invenci3n exhiben al menos un 75% de disoluci3n en menos de 45 minutos en una soluci3n acuosa mantenida a pH 7.4 y una temperatura de 37°C ± 60.5°C.

- 65 En otra realizaci3n, la tableta comprende adem3s uno o m3s rellenos tales como celulosas microcristalinas (por ejemplo, MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, etc.) y/o uno o m3s lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o uno o m3s agentes de suspensi3n/un3n (por ejemplo, Plasdone K29/32) y/o uno o m3s agentes de desintegraci3n (por ejemplo, ExploTab) y similares.

En uno de sus aspectos del método, esta invención se dirige a un método para formular el Compuesto 1 en una formulación adecuada para la compresión de tabletas, cuyo método comprende:

a) mezclar el Compuesto 1 con almidón y relleno y opcionalmente en la presencia de uno o más agentes de suspensión/dispersión y/o más o agentes de desintegración a una velocidad de impulsor suficiente, por ejemplo 155 a 405 rpm en un granulador de alto cizallamiento KG-5, para formar una mezcla homogénea que tiene una densidad a granel, después del secado, suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 30 kp;

b) atomizar entre aproximadamente 15% y 40% en peso de agua en la mezcla en polvo homogénea de a) anterior y mezclar para formar gránulos ampliados; y

c) secar los gránulos ampliados producidos en b) anterior hasta que se alcanza un LOD de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11%, para proporcionar gránulos secos.

Los gránulos secos preparados en los métodos anteriores tienen típicamente entre aproximadamente 25 μm y aproximadamente 900 μm de diámetro.

En otro de sus aspectos del método, esta invención comprende además moler los gránulos secos. En una realización, se muelen los gránulos secos de modo que aproximadamente 90 por ciento en peso tengan un tamaño de partícula entre aproximadamente 25 μm a aproximadamente 900 μm de diámetro.

En otro aspecto más, se mezclan los gránulos secados, molidos con un lubricante hasta homogeneidad, y luego se comprime la formulación resultante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, sílice coloidal y talco.

Las tabletas de esta invención comprenden preferiblemente desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg de Compuesto 1. Más preferiblemente, las tabletas comprenden entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de Compuesto 1 y, aún más preferiblemente, aproximadamente 100 mg de Compuesto 1.

En otro aspecto, esta invención proporciona un proceso de granulación en húmedo, que comprende los siguientes pasos en el orden mostrado:

a) mezclar una composición que comprende el Compuesto 1 y un agente secuestrante de agua para formar una mezcla mezclada;

b) granular la mezcla mezclada de a) mientras se agrega agua para formar gránulos en húmedo;

c) secar los gránulos en húmedo de b) a $<65^{\circ}\text{C}$ hasta que se alcance un LOD de entre aproximadamente 5% y 11% para proporcionar gránulos secos; y

d) mezclar un lubricante en los gránulos secos de c) para proporcionar gránulos mezclados.

En otro aspecto, el método comprende además: (e) comprimir los gránulos mezclados para formar tabletas.

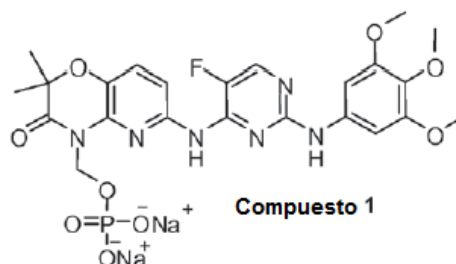
En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación granulada en húmedo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Compuesto 1, un agente secuestrante de agua, un lubricante, y aproximadamente 5% a aproximadamente 11% de agua. En otro aspecto, la formulación tiene una densidad a granel de entre aproximadamente 0.35 y aproximadamente 0.60 g/mL En otro aspecto, esta invención proporciona una tableta formada comprimiendo la formulación.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona formulaciones de Compuestos 1 de mayor densidad, hidrolíticamente estables, preparadas mediante un proceso de granulación en húmedo. Dichas formulaciones inhiben la degradación del Compuesto 1 durante el almacenamiento prolongado bajo condiciones ambientales.

Definiciones

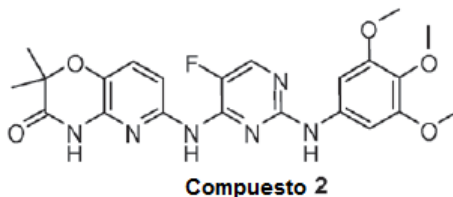
El término "Compuesto 1" se refiere al siguiente compuesto e hidratos del mismo, que incluyen su hexahidrato:



El Compuesto 1 a veces se denomina aquí sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio. Se entiende que la sal de disodio se usa solo a modo de ejemplo y que se pueden usar otras sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de dipotasio o la sal de calcio, o la sal de magnesio en su lugar. El Compuesto 1 incluye cualquiera de tales otras sales.

El Compuesto 1 se divulga en el número de serie de Solicitud de Patente de Estados Unidos 11/453,731, publicado como el documento US 2006-0234983 A1.

El término "Compuesto 2" se refiere al siguiente compuesto e hidratos del mismo:



El Compuesto 2 algunas veces se denomina 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

Como se usa aquí, el término "agente secuestrante de agua" se refiere a agentes farmacéuticamente aceptables capaces de absorber agua. Los ejemplos de agentes secuestrantes de agua adecuados incluyen almidón, cloruro de calcio, gel de sílice, caolín, etc.

Como se usa aquí, el término "agente de suspensión/dispersión" se refiere a un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable que previene o retarda la sedimentación de partículas sólidas de la formulación del Compuesto 1. Ejemplos de agentes de suspensión/dispersión adecuados incluyen, Plasdone K29 / 32, Plasdone S-630, hidropropil celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio, hdroxipropilmetilcelulosa y similares.

Como se usa aquí, el término "relleno" se refiere a cualquier material o composición inerte farmacéuticamente aceptable añadida a una formulación para agregar volumen. Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina.

Como se usa aquí, el término "lubricante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que reduce la fricción superficial, lubrica la superficie del gránulo, disminuye la tendencia a la acumulación de electricidad estática y/o reduce la friabilidad de los gránulos. Los lubricantes también pueden desempeñar un papel relacionado en la mejora del proceso de recubrimiento, al reducir la pegajosidad de los aglutinantes en el recubrimiento. Por lo tanto, los lubricantes pueden servir como agentes antiaglomerantes y agentes humectantes. Ejemplos de lubricantes adecuados son estearato de magnesio, ácido esteárico u otros aceites vegetales hidrogenados o triglicéridos.

Como se usa aquí, el término "agente de desintegración" se refiere a los materiales añadidos a la composición para ayudar a que se rompa (se desintegre) y libere los medicamentos. Los ejemplos de agentes de desintegración incluyen, polímeros no sacáridos solubles en agua, tales como povidina entrecruzada, se pueden añadir a la formulación para mejorar aún más la rata de desintegración. Otros agentes de desintegración que también se pueden usar incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y similares; véase, por ejemplo, Khattab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45: 687-691.

Como se usa aquí, el término "densidad a granel" se refiere a la densidad a granel de polvo sin compactación, sin comprimir, medida vertiendo un exceso de muestra de polvo a través de un embudo en un recipiente de metal liso (por ejemplo, un cilindro de volumen de 500 ml), raspando el exceso del montón sobre el borde del recipiente, midiendo la masa restante de polvo y dividiendo la masa por el volumen del recipiente.

Como se usa aquí, el término "densidad de compactación" se refiere a la densidad a volumen constante. Es decir, se coloca una muestra en polvo suelta (con una "densidad a granel" correspondiente) en un recipiente, por ejemplo en un cilindro graduado, y el recipiente de compactación sobre una superficie, por ejemplo en el orden de decenas a cientos de veces, para compactar la muestra a volumen constante. La densidad de la muestra, una vez que se alcanza el volumen constante por medio de compactación, es la densidad de compactación.

Como se usa aquí, el término "índice de flujo" se refiere a una técnica simple para la determinación de características de flujo de polvo.

El término "secar" y "secado" se refiere a un proceso que disminuye el contenido de agua de una composición a un nivel deseado.

5 Los términos "comprimir", "presionar", "moldear" y "moldear a presión" se refieren al proceso de aplicar fuerza de compresión a una formulación (polvo o gránulos), como dentro de un troquel, para formar una tableta. Los términos "tableta comprimida" y "tableta presionada" indican cualquier tableta formada por dicho proceso.

10 El término "tableta" se usa en su contexto común, y se refiere a una composición sólida preparada comprimiendo y/o moldeando una mezcla de composiciones en una forma conveniente para tragar o aplicar a cualquier cavidad corporal.

Formulaciones

15 Antes de la formación de tabletas, se prepara una formulación granulada en húmedo, se seca, se muele y se mezcla, etc.

20 La formulación granulada en húmedo comprende agua, compuesto 1, y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua de mayor densidad a granel, de modo que después de secar la formulación húmeda, la densidad a granel de la formulación es suficiente para proporcionar tabletas que tienen una dureza entre aproximadamente 8 kp y aproximadamente 24 kp.

25 La formulación granulada en húmedo comprende preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 por ciento en peso de Compuesto 1, aproximadamente 100 a aproximadamente 140 por ciento en peso de un agente secuestrante de agua con base en la cantidad de Compuesto 1, y entre aproximadamente 90 a aproximadamente 120 por ciento en peso de agua con base en el peso total de la formulación seca antes de la granulación en húmeda.

Los aditivos opcionales que se pueden agregar a la formulación incluyen uno o más de los siguientes:

- 30 a) rellenos que, cuando se emplean, preferiblemente oscilan entre aproximadamente 30 a aproximadamente 45 por ciento en peso de la formulación seca antes de la granulación en húmedo;
- b) agentes de suspensión/dispersión o aglutinantes que, cuando se emplean, preferiblemente oscilan entre aproximadamente 2 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la formulación seca antes de la granulación en húmedo;
- 35 c) lubricantes que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente 0.25 y 2.0 por ciento en peso de la formulación seca antes de la granulación en húmedo; y
- d) agentes de desintegración que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente 0.5 y 10.0 por ciento en peso de la formulación seca antes de la granulación en húmedo;
- 40 cada uno de los cuales se describe anteriormente.

Preferiblemente, la formulación granulada en húmedo comprende el Compuesto 1, un agente secuestrante de agua, agua, relleno, agente de suspensión/dispersión y un agente de desintegración.

45 La formulación húmeda puede adicionalmente y opcionalmente incluir un colorante, siempre que esté aprobado y certificado por la FDA. Por ejemplo, los colores a manera de ejemplo incluyen rojo allura, ácido fuschina D, rojo naftalona B, naranja 8 grado alimenticio, eosina Y, filoxina B, eritrosina, rojo natural 4, carmín, para nombrar unos pocos.

50 Los agentes edulcorantes también pueden añadirse a la formulación o al núcleo externo de la tableta para crear o añadir dulzor. Los rellenos y aglutinantes de sacáridos, por ejemplo, manitol, lactosa y similares, pueden añadirse a este efecto. Por ejemplo, se pueden usar ciclamatos, sacarina, aspartame, acesulfame K (Mukherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35: 1177-1179), o similares (Rolls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53: 872-878). Los edulcorantes que no sean azúcares tienen la ventaja de reducir el volumen a granel de la tableta (tableta y/o recubrimiento de núcleo) y

55 no afectar las propiedades físicas de la tableta.

Proceso de fabricación

60 El proceso de fabricación preferido de esta invención para la granulación en húmedo comprende premezclar todos los componentes de formulación requeridos, excepto agua, hasta que sean homogéneos. En una realización preferida, se lleva a cabo la premezcla en un granulador tal como un Granulador de Alto Cizallamiento Fielder PMA 300 con diámetro de impulsor de 36 pulgadas, y la premezcla comprende mezclar los componentes entre sí a velocidades del impulsor que varían entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 rpm durante un período de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 minutos.

65

Luego se atomiza agua sobre/dentro de la composición seca para formar la formulación granulada en húmedo descrita aquí. El agua se agrega preferiblemente a una rata constante durante un período de aproximadamente 1 kg/min a aproximadamente 5 kg/min ya sea con mezcla constante durante la adición o mezcla después de la adición. En cualquier caso, la mezcla continúa hasta que la composición granulada en húmedo es homogénea.

Se seca a continuación la formulación granulada en húmedo usando técnicas convencionales para reducir el contenido de agua a un nivel predeterminado. Preferiblemente, el contenido de agua de la formulación granulada seca está entre aproximadamente 5% a aproximadamente 11% en peso. Se puede realizar el secado a diferentes temperaturas y tiempos. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente los tiempos de secado apropiados con base en el contenido de agua inicial, el contenido de agua final deseado y las temperaturas de secado empleadas.

La formulación granulada seca se muele usando técnicas y maquinaria convencionales. En una realización, la formulación se muele a través de una criba de malla apropiada que usa un equipo de molienda disponible comercialmente tal como, por ejemplo, Quadro Comil 196S (Quadro, Millburn, NJ).

En una realización, se evalúa la formulación granulada seca molida por el grado de degradación del Compuesto 1 al Compuesto 2, así como para confirmar que la densidad a granel de la formulación proporcionará una dureza de tableta entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 kp después de la compresión. Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de agua en el proceso de granulación en húmedo, así como las temperaturas elevadas durante el protocolo de secado, no alteran significativamente la cantidad de Compuesto 1 en la formulación. Típicamente, no más de 1% en peso de Compuesto 1 se degrada durante el proceso de granulación y secado e incluso más preferiblemente no más de 0.5% en peso.

Se puede lograr el prensado o compresión de la formulación secada, granulada y molida usando cualquier prensa de tabletas. Están disponibles muchos medios alternativos para realizar este paso, y la invención no está limitada por el uso de ningún equipo en particular. En una realización preferida, se lleva a cabo el paso de compresión usando una prensa de tabletas de tipo giratorio. La máquina de tabletas de tipo rotativo tiene una placa giratoria con múltiples orificios pasantes o troqueles para formar tabletas. La formulación se inserta en el troquel y posteriormente se moldea a presión.

El diámetro y la forma de la tableta dependen del troquel y punzones seleccionados para la compresión de la formulación molida y mixta. Las tabletas pueden ser discoides, ovales, oblongas, redondas, cilíndricas, triangulares y similares. Las tabletas pueden estriarse para facilitar la rotura. La superficie superior o inferior puede ser grabada en relieve o impresas con símbolos o letras.

La fuerza de compresión puede seleccionarse con base en el tipo/modelo de prensa, una dureza deseada de las tabletas resultantes de aproximadamente 8 kp a aproximadamente 24 kp, así como otros atributos, tales como características de friabilidad, desintegración o disolución, etc. Se describe la realización preferida en los ejemplos a continuación.

Propiedades de medición de la tableta

La dureza de la tableta es una medida de la resistencia física de una tableta. La resistencia de una tableta al astillado, la abrasión o la rotura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes del uso depende de su dureza o "resistencia al aplastamiento". Se define la resistencia de "aplastamiento" o "tensión" de la tableta como la fuerza requerida para romper una tableta mediante compresión en la dirección radial. Típicamente, se mide usando uno de los muchos probadores de dureza de tableta comúnmente disponibles. Por ejemplo, los probadores de dureza "Stokes" y "Monsanto" miden la fuerza requerida para romper la tableta cuando se aplica diametralmente la fuerza generada por un resorte helicoidal a la tableta. Un probador de dureza "Strong-Cobb" también mide la fuerza aplicada diametralmente necesaria para romper una tableta, la fuerza aplicada por una bomba de aire forzando un émbolo contra la tableta colocada en un yunque. Se pueden usar comprobadores de dureza accionados eléctricamente, tales como el aparato Schleuniger (también conocido como "Heberlein"). Véase también el documento, TS-50N, Okada Seiko Co., Japón; Bi (1996) Chem. Pharm. Toro. (Tokio) 44: 2121-2127.

La friabilidad de la tableta es una medida de la resistencia física de una tableta, y se define como la capacidad de la tableta comprimida para resistir la abrasión y la atrición. Típicamente se mide volteando las tabletas en un recipiente giratorio y determinando la pérdida de peso (véase De Jong (1987) Pharm Weekbl (Sci) 9: 24-28). Estos dispositivos giratorios se llaman "friabilizadores". El friabilizador proporciona abrasión por fricción a la muestra de tableta y se usa para medir la resistencia a la abrasión o atrición de tabletas. La pérdida de peso se mide después de un número fijo de revoluciones de un tambor que gira a una rata controlada.

El aparato friabilizador típicamente usa un tambor de 285 mm de polímero sintético transparente con superficies internas pulidas. Un lado del tambor es extraíble. Las tabletas se vuelcan en cada vuelta del tambor mediante una proyección curva que se extiende desde el medio del tambor hasta la pared exterior. El tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que gira a aproximadamente 25 a 30 rpm. Por lo tanto, en cada giro, las tabletas ruedan

o se deslizan y caen sobre la pared del tambor o una sobre la otra. Muchos de tales aparatos están disponibles comúnmente, por ejemplo, el friabilizador tipo Roche (Van Kel Industries, Inc., Edison, N.J.); un aparato de friabilidad Erweka (Erweka Instruments, Milford, Connecticut) (Bi (1996) supra, Chowhan (1982) J. de Pharm. Sci. 71: 1371 - 1375), y similares.

En un protocolo ejemplar, se usa el protocolo estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para medir la friabilidad. Brevemente, se colocan las tabletas en un friabilizador que es un tambor de 285 mm, aproximadamente 39 mm de profundidad, de polímero sintético transparente. Las tabletas se "vuelcan" en cada vuelta del tambor mediante una proyección curva que se extiende desde el centro del tambor. Se gira el tambor durante aproximadamente cuatro minutos a aproximadamente 25 rpm, que resulta en un total de 100 rotaciones. Se usa un mínimo de aproximadamente 20 tabletas en cualquier prueba, a menos que las tabletas pesen más de 650 mg, en cuyo caso solo se usan 10 tabletas. Después del tiempo asignado, se retiran las tabletas del friabilizador y, con la ayuda de presión de aire o un cepillo, se retiran las partículas adheridas y el polvo, y se pesan con precisión las tabletas restantes. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso.

Se mide la disolución de la tableta por la cantidad de tiempo para que se disuelva el 75% de la tableta en una solución acuosa amortiguada a pH 7.4 y se mantenga a $37^{\circ}\text{C} \pm 60.5^{\circ}\text{C}$ y se mezcle con paletas a una rpm de 75.

Se proporcionan ejemplos adicionales de formación de tabletas en la patente de los Estados Unidos No. 6,669,956.

Ejemplos

La invención se entiende mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que están destinados a ser puramente ejemplares de la invención.

En los ejemplos a continuación, así como en toda la aplicación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

mL = Mililitro
g = Gramo
mg = miligramo
rpm = revoluciones por minuto
min = Minuto
mm = Milímetro
v/v = volumen / volumen
° C = grado Celsius
LOD = pérdida al secarse
kp = kilopond (= 1 kilogramo (kg) o 9.807 Newtons de fuerza)
API = ingrediente farmacéutico activo

Materiales y equipamiento

- Compuesto 1
- Celulosa Microcristalina Avicel 102 (Patheon)
- Emcocoel 90M, JRS Pharma E9B4B11X
- Almidón 1500, Colorcon, (Patheon)
- Plasdone S-630, ISP
- Plasdone K29/32, ISP (Patheon)
- Explotab JRS Pharma (Patheon)
- Estearato de Magnesio, Mallinkrodt
- Punzón & Troquel para tableta de 500 mg, 0.3510"x 0.6299", forma ovalada
- Balance, AX105, Mettler-Toledo Inc.
- Balance, PG3001-S, Mettler-Toledo Inc.
- Friabilizador de tabletas (USP), Pharma Alliance
- Mini Mezcla V-Mezcladora, Globe Pharma
- Tamices de prueba estándar de Estados Unidos
- Secador de lecho fluido MiniGlatt, tipo 3, Glatt
- Probador de dureza de tableta, probador de dureza de tableta Holland C40, Sistemas de Ingeniería
- Calorímetro de barrido diferencial, DSC Q100 de TA Instruments
- Cámara de humedad del laboratorio Mod. LH-1.5, Sistemas Ambientales Asociados
- Difracción de polvo de rayos X, sistema de Miniflex Tabletop XR de Rigaku/MS, The Woodlands, TX
- Prensa de Tableta Giratoria Stokes B-2
- Sistema HPLC, Waters con Detector de Matriz de Fotodiodos
- Probador de disolución, disolución Sotax con Sistema de Monitor Rainbow
- Analizador de humedad HB43, Mettler-Toledo Inc.
- Probador de flujo de polvo Flodex, Hanson Research Corp.

- Granulador de alto cizallamiento, Mod. KG-5, Key International, Inc.

Ejemplo 1

5 Preparación de la mezcla final

10 Se preparó un lote de 125 g de gránulos del Compuesto 1 mezclando el Compuesto 1 con todos los excipientes excepto estearato de magnesio (enumerados en la Tabla 1) en una bandeja de papel usando una espátula, granulado con aproximadamente 130 g de agua. Se secaron los gránulos en el lecho fluido a 60°C y se recogieron a 7.3% y 6.5% de LOD. Luego se molieron y se mezclaron con 2% de estearato de magnesio durante 2 minutos para obtener la mezcla final. La formulación se muestra en la Tabla 1. La mezcla final se caracterizó y prensó en tabletas. Las tabletas se probaron para detectar su potencia e impurezas, dureza y disolución. El Ejemplo 2 muestra una composición de mezcla final (Tabla 2) usando un granulador de alto cizallamiento KG-5.

Tabla 1	
Excipiente	Peso(g)
Compuesto 1	32.5
Avicel PH102	38.75
Almidón 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Estearato de Magnesio	2.5
Total	125

15

Ejemplo 2

Preparación de la mezcla final usando un granulador de alto cizallamiento KG-5

Tabla 2	
Excipiente	Peso(g)
Compuesto 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Almidón 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Estearato de Magnesio	7.5
Total	500

20

Ejemplo 3

Preparación de la Mezcla de Polvo del Compuesto 1

25 Se prepararon tres lotes de 500 g de mezclas de polvo de Compuesto 1 (véase la Tabla 3) de acuerdo con el siguiente método. Se usó un granulador de alto cizallamiento KG-5 con un diámetro de impulsor de 8 pulgadas para premezclar todos los ingredientes (excepto el estearato de magnesio) a bajas velocidades (155 rpm), medianas (405 rpm) o altas (600 rpm) con la velocidad del cortador de 1200 rpm durante 2 minutos. Se añadió agua a una rata de 30 a 31.5 g/min a la mezcla en polvo. Después de agregar la cantidad total de agua, la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. Se secaron los gránulos húmedos con el secador de lecho fluido MiniGlatt a 60°C para LOD objetivos y se inspeccionó visualmente la textura, tamaño, forma, pegajosidad, etc. de los gránulos. También se evalúa el secado a diferentes temperaturas y tiempos. Se molieron los gránulos a través de CoMill U3 con criba de malla 0 32R (agujeros de 0.0331 pulgadas de diámetro), se añadió 1.5% de estearato de magnesio y se mezclaron durante 2 minutos en el mezclador en V para preparar las mezclas finales. Las mezclas finales se verificaron para

30

determinar la degradación mediante HPLC, y se determinaron las propiedades físicas tales como densidad a granel, densidad de compactación, índice de Carr, proporción de Hausner e índice de flujo de Flodex. Las mezclas finales se comprimieron en tabletas de 500 mg usando la prensa rotativa Stokes B-2 con punzones ovalados modificados de 0.3071X0.6102 pulgadas. Se comprimieron las tabletas con los mismos ajustes de presión para obtener la dureza de la tableta máxima/alcanzable.

Tabla 3	
Excipiente	Peso(g)
Compuesto 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Almidón 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Estearato de Magnesio	7.5
Total	500

El índice de Carr es una medida de la compresibilidad del polvo y se define como el porcentaje de (Densidad de compactación - Densidad a granel)/Densidad de compactación. Cuanto más alto es el índice, más compresible es el polvo y más pobre es el flujo. Un índice de 5 a 15% indica una fluidez excelente a buena. La proporción de Hausner es la proporción de densidad de compactación a densidad a granel y es una evaluación de la fricción entre partículas. Una proporción de <1.6 es una indicación de una fricción aceptable, en otras palabras, un buen flujo de polvo. La dureza máxima alcanzable se define como la dureza lograda con la fuerza máxima de compresión.

Ejemplo 4

Propiedades físicas de la mezcla final

Se granuló el Compuesto 1 (como el hexahidrato) con los excipientes (excepto estearato de magnesio) en la Tabla 4. Se midieron las propiedades físicas de la mezcla final preparada mediante la granulación del Compuesto 1 con todos los excipientes juntos y secando hasta un 6.5% de LDD y se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4	
Excipiente	Peso(g)
Compuesto 1	32.5
MCC Avicel PH102	38.75
Almidón 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Estearato de Magnesio	2.5
Total	125

Tabla 5	
Densidad a granel	0.374 g/mL
Densidad de compactación	0.420 g/mL
Índice de Carr	11.0%
Proporción de Hausner	1.12
Índice de flujo	16 mm

El índice de Carr del 15% y un índice de flujo de 16 mm indican un flujo de polvo excelente de la mezcla final.

Ejemplo 5

5 Dureza máxima alcanzable de las tabletas

Se comprimieron tabletas de mezclas finales preparadas como se describe en el Ejemplo 4 con 7.27% y 6.47 de LOD y se determinó la dureza. Los resultados se proporcionan en la Tabla 6. La dureza de la tableta fue la máxima que se pudo lograr. Como se demostró, se obtuvieron tabletas con una dureza de 27.9 a 33.8 kp. Todas las tabletas de estas mezclas finales parecían blanquecinas y muy homogéneas. Se comprimió la mezcla final con 6.47% a tabletas con una dureza de 20 kp y 30 kp. Las tabletas mostraron una disolución > 75% después de 30 minutos, que indicó una gran tolerancia con respecto a la dureza de las tabletas.

Tabla 6					
LOD de la Mezcla Final = 7.27%			LOD de la Mezcla Final = 6.47%		
Peso, mg	Dureza, kp	Espesor, mm	Peso, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
500	27.9	4.98	505	33.8	5.06
504	29.8	5.05	506	32.2	5.08
501	29.1	5.04	505	33.8	5.08

15 Ejemplo 6

Estabilidad del Compuesto 1 en tabletas

20 Se almacenaron las tabletas del Ejemplo 5 bajo condiciones de vida útil intensificada (un mes a 40°C y humedad relativa del 75%) y se analizaron por su pureza y potencia mediante HPLC. Los resultados del análisis para las tabletas después de un mes en el anteriormente mencionado mostraron una pureza de 98.8-99.1%.

Ejemplo 7

25 Dependencia de la dureza de la tableta en la densidad de la mezcla

30 Se seleccionaron lotes de gránulos que se produjeron mediante los métodos descritos en el Ejemplo 3, se sometieron adicionalmente a los diversos parámetros de granulación que se muestran en la Tabla 7. Se varió la velocidad del impulsor y se observó que velocidades bajas del impulsor conducen a gránulos menos densos. Además, se evaluó la cantidad de agua atomizada durante el proceso y se encontró que una menor cantidad de agua atomizada también puede ayudar a disminuir la densidad de los gránulos.

Tabla 7			
Lote	A	B	C
Tamaño del lote, g	500	500	450
Velocidad del impulsor, rpm	405	600	155
Velocidad del cortador, rpm	2000	2000	1200
Agua añadida g/min	30	30	31.5
Agua consumida, g	250	260	185
LOD de gránulos en húmedo	37.1%	38.9%	33.7%
LOD de gránulos	6.5%	6.0%	6.6%
Densidad a granel, g/mL	0.570	0.621	0.505
Densidad de compactación, g/mL	0.632	0.674	0.583
Proporción de Hausner	1.11	1.09	1.15

Índice de Carr	9.81	7.86	13.4
Índice de flujo	14 mm	14 mm	14 mm
* Lote C es una combinación de tres lotes independientes. Los procedimientos experimentales para el lote A, B, C son los mismos, excepto la velocidad del impulsor, la velocidad del cortador, la rata y la cantidad de agua añadida.			

Todos los gránulos poseen excelentes propiedades de flujo medidas según la proporción de Hauser, el índice de Carr y el índice de flujo. El LOD de gránulos secos, de 6.0 a 6.6%, está cerca de 7.1% como en la mezcla de partida. Estas mezclas parecían ideales para la compresión de tabletas.

Se comprimieron las tabletas a partir de estas mezclas después de mezclar con estearato de magnesio a la fuerza de compresión máxima. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Cuanto menos densas sean las mezclas, más duras serán las tabletas. La mezcla con una densidad de 0.65 g/ml dio como resultado tabletas con una dureza máxima de 5-8 kp.

Tabla 8		
Dureza máxima de la tableta para el Lote A: Densidad a granel 0.570 g/ml		
Peso de la tableta, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
517	20.8	5.09
521	20.2	5.18
516	19.2	5.21
Dureza máxima de la tableta para el Lote B: Densidad a granel 0.621 g/mL		
Peso de la tableta, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
501	17.3	4.91
502	16.3	4.93
502	15.0	4.94
Dureza máxima de la tableta para el Lote C: Densidad a granel 0.505 g/mL		
Peso de la tableta, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
507	35.9	5.01
502	35.4	4.99
500	33.7	4.98

Ejemplo 8

Contenido de humedad (LD) vs a dureza de las tabletas con densidad de la mezcla <0.55 g/mL

Se secaron los gránulos del Lote A (Ejemplo 7) para 50°C, 60° C y 70°C para LOD de 6.4 a 6.8%. Se analizaron los gránulos secos por HPLC. Los perfiles de pureza/impureza permanecieron iguales para las tres condiciones de secado. Comparado con API, hubo una disminución del 0.15% en la pureza y la misma cantidad de aumento en el Compuesto 2. Se secaron las tabletas comprimidas del Lote A y se analizaron por HPLC y dieron resultados similares a los gránulos. La disolución de las tabletas fue > 75% después de 30 minutos.

Ejemplo 9

Contenido de humedad (LOD) vs. Dureza

Se secó el lote C (Ejemplo 7) adicionalmente en lotes de 6x65 g (etiquetados C-1 a C-6) para LOD de 4.7, 5.6, 6.7, 7.6, 8.7 y 9.3%. Se molieron todos los gránulos secos a través de CoMil con criba de malla # 25, y se mezclaron con 1.5% de estearato de magnesio durante 2 minutos. Las propiedades físicas de las mezclas finales se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
LOD, %	4.70	5.58	7.55	6.74	8.74	9.33
Peso de la muestra, g	51.2	50.1	48.9	51.1	48.3	49.8
Densidad a granel, g/mL	0.517	0.506	0.499	0.511	0.503	0.507
Densidad de compactación, g/mL	0.595	0.589	0.579	0.581	0.574	0.586
Índice de Carr	13.1	14.1	13.8	12.1	12.4	13.5
Proporción de Hausner	1.15	1.16	1.16	1.14	1.14	1.16

Las mezclas finales C-1 - C-6 de la Tabla 9 se comprimieron por separado en tabletas de 500 mg bajo la misma fuerza de compresión máxima. Se proporcionan LOD de las mezclas finales, peso, dureza y grosor de las tabletas en la Tabla 10.

Tabla 10			
	Peso, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
Tableta C-1 LOD=4.70%	477	29.2	4.85
	513	32.5	5.08
	514	34.4	5.09
Tableta C-2 LOD=5.58%	516	35.2	5.04
	511	31.3	5.08
	500	31.9	4.99
Tableta C-4 LOD=6.74%	507	35.9	5.01
	502	35.4	4.99
	500	33.7	4.98
Tableta C-3 LOD=7.55%	502	33.0	4.94
	500	33.0	4.92
	503	32.7	4.95
Tableta C-5 LOD=8.74%	502	29.5	4.93
	500	29.0	4.94
	503	26.0	4.94
Tableta C-6 LOD=9.33%	506	26.9	4.97
	505	26.4	4.97
	505	27.0	4.99

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de granulación en húmedo, que comprende:

- a) mezclar una composición que comprende sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio y almidón para formar una mezcla mezclada;
- b) granular la mezcla mezclada de a) mientras se agrega agua para formar gránulos en húmedo;
- c) secar los gránulos en húmedo de b) a $<65^{\circ}\text{C}$ hasta que se alcance una cantidad perdida en el secado (LOD) de entre 5% y 11% para proporcionar gránulos secos; y
- d) mezclar un lubricante en los gránulos secos de c) para proporcionar gránulos mezclados.

2. Un método de formulación sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio que comprende llevar a cabo el proceso de granulación en húmedo de la reivindicación 1 y que comprende además

e) comprimir los gránulos mezclados para formar tabletas.

3. Una formulación granulada en húmedo que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha formulación comprende de 10 a 50 por ciento en peso de sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio, de 100 al 140 por ciento en peso de almidón, con base en el cantidad de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio, y de 90 a 120 por ciento en peso de agua con base en el peso total de la formulación seca antes de la granulación en húmedo, en el que dicha formulación, después del secado, tiene una densidad a granel de entre 0.35 ± 0.65 g/mL.

4. Una tableta que puede obtenerse por el método de la reivindicación 2, cuya tableta tiene una dureza en el intervalo de 59 N (6 kp) a 294 N (30 kp).

5. La tableta de la reivindicación 4, en la que dicha tableta exhibe al menos un 75% de disolución en menos de 45 minutos en una solución acuosa mantenida a pH 7.4, una temperatura de 37°C a 60.5°C y una velocidad de paleta de 75 rpm.

6. La tableta de la reivindicación 4 o 5, en la que la tableta comprende desde más de 25 mg a 200 mg de sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio

7. La tableta de la reivindicación 6, en la que la tableta comprende 100 mg de sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio.

8. Un método para formular sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio en una formulación para compresión de tabletas cuyo método comprende:

- a) mezclar sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio con almidón y opcionalmente al menos uno de un agente de relleno, un lubricante, un agente de suspensión/dispersión, un agente aglutinante y un agente de desintegración, a una velocidad de impulso suficiente para formar una mezcla de polvo homogénea que tenga una densidad a granel, después del secado, de 0.35 g/mL a 0.65 g/mL, suficiente para formar tabletas que tengan una dureza en el intervalo de 59 N (6 kp) a 294 N (30 kp);
- b) atomizar entre 15 por ciento y 40 por ciento en peso de agua en la mezcla de polvo homogéneo de a) y mezclar para formar gránulos ampliados; y
- c) secar los gránulos agrandados de b) hasta que se alcance una cantidad perdida en el secado (LOD) de entre 5% y 11%, para proporcionar gránulos secos.

9. El método de la reivindicación 8, en el que los gránulos secos tienen un tamaño entre $25\text{ }\mu\text{m}$ y $900\text{ }\mu\text{m}$ de diámetro.

10. El método de la reivindicación 9, en el que se muelen los gránulos secos de modo que el 90 por ciento en peso de los gránulos molidos tienen un tamaño de partícula entre 25 y $900\text{ }\mu\text{m}$ de diámetro.

11. El método de la reivindicación 10, que comprende además mezclar los gránulos molidos con un lubricante hasta que sean homogéneos, y luego formar una tableta en la formulación resultante.

12. Una formulación granulada en húmedo que puede obtenerse por el método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende de 10 a 50 por ciento en peso de sal de (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-

ilamino)-2,2-dimetil-3- oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de disodio, almidón, un lubricante, y 5% al 11% de agua.

5 13. La formulación granulada en húmedo de la reivindicación 12, en la que la formulación tiene una densidad a granel entre 0.35 y 0.65 g/mL.

14. Una tableta que se puede obtener por el método de la reivindicación 11.