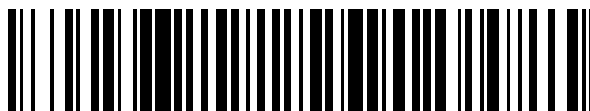


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 161**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2011 PCT/EP2011/060949**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12001074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011 E 11734043 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2588086**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

30 Prioridad:

**30.06.2010 EP 10168028**

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

**21.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THAKUR, JEEWAN y  
QIU, ZHIHUI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 701 161 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden monohidrato de lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

5

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular, a composiciones para administrar monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona y a procedimientos para fabricar tales composiciones. La solicitud PCT WO 2007/064719 publicada describe composiciones farmacéuticas de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato. En las realizaciones del documento WO 2007/064719 la sal del ácido láctico es una forma cristalina anhidra tal como la forma A. La forma anhidra tiene las desventajas de que no es termodinámicamente estable durante el procedimiento de fabricación.

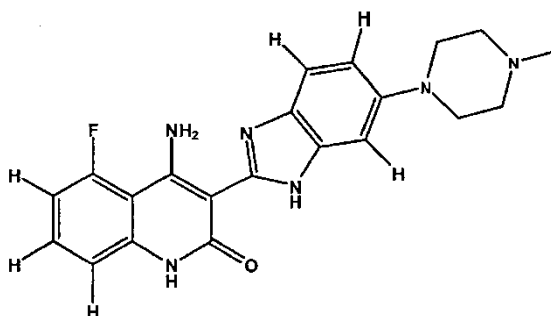
Sigue existiendo la necesidad de una composición económica y estable que supere las desventajas descritas anteriormente. Sin embargo, los autores de la invención se han encontrado con el problema de proporcionar una formulación que comprenda el ingrediente activo en una forma termodinámicamente estable, mientras mantiene la misma biodisponibilidad de la formulación que comprende la forma anhidra del mismo ingrediente activo. La formulación de acuerdo con la presente invención proporciona una formulación farmacéutica con una carga de fármaco alta que tiene un tamaño pequeño y es así más fácil de utilizar.

15

Las cantidades de excipientes e ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, tal como se describen a continuación, se expresan en porcentajes en peso en base al peso total de la composición.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se definen en las reivindicaciones.

La 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato tienen la estructura mostrada en la Fórmula I:



30

La preparación de este compuesto y sus sales, incluida la sal del ácido mono-láctico, se describe en las patentes estadounidenses n.º 6.605.617, 6.774.237, 7.335.774, y 7.470.709, y en las solicitudes de patente estadounidense n.º de serie 10/982.757, 10/982.543, y 10/706.328, y en las solicitudes PCT WO 2006/127926 y WO 2009/115562, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

35

La sal del lactato del compuesto de la Fórmula I existe en una variedad de formas cristalinas, incluidas, por ejemplo, una forma anhidra tal como la forma A y la forma monohidrato tal como la forma H<sub>A</sub>, tal como se describe también en la forma B en el documento WO 2006/127926.

40

En algunas realizaciones específicas, la sal del ácido láctico es una forma cristalina monohidrato tal como, por ejemplo, la forma H<sub>A</sub>, también la descrita como forma B. La forma B cristalina de la sal del ácido láctico de un compuesto de la Fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 17,6°, aproximadamente 19,3° y aproximadamente 26,0°. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B puede comprender además picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 23,3°, aproximadamente 23,5° y aproximadamente 28,2°. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B puede comprender además picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 11,9°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 16,1° y aproximadamente 18,5°. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B puede comprender además picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10,2° y

50

- menos 3 picos característicos, en términos de  $2\theta$ , seleccionados de entre a aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,3, aproximadamente 11,6, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 15,6, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,3, aproximadamente 22,3, aproximadamente 23,3, aproximadamente 23,5, aproximadamente 23,9, aproximadamente 26,0, aproximadamente 28,2, aproximadamente 29,3, aproximadamente 29,8, aproximadamente 30,7, aproximadamente 32,2, aproximadamente 32,6, aproximadamente 33,1 y aproximadamente 34,3°. El patrón del diagrama de difracción de rayos X de la forma B es sustancialmente tal como se muestra en la Figura 6 del documento WO 2006/127926.
- 10 El término "disgregante" se entiende que significa una sustancia o una mezcla de sustancias que facilita la disgregación de la composición después de administración para que el ingrediente activo se libere de la composición tan eficazmente como sea posible para permitir su rápida disolución (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Science" 18a edición(1990), "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Lachman *et al.* Lea y Febiger (1970)).
- 15 Como disgregante, la composición de la presente invención puede comprender almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo, Kollidon de BASF, por ejemplo Polyplasdone de International Speciality Products (Wayne, Nueva Jersey, EE. UU.), por ejemplo, crospovidona XL, carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC, carboximetilcelulosa de calcio reticulada, polisacáridos de soja y goma guar. El disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la composición. En una realización, el disgregante está presente en una cantidad de aproximadamente un 4% a aproximadamente un 8% en peso de la composición o en una cantidad superior a un 4% a un 8%, por ejemplo, un 5% a un 8% en peso de la composición, por ejemplo, un 6% a un 8%, por ejemplo, un 6,5% a un 7,5%.
- 20 El disgregante es crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL, que es preferentemente insoluble en agua. Idealmente, el disgregante demuestra rápidamente una alta capilaridad o una capacidad hidratante pronunciada con una pequeña tendencia a formar geles. La composición de la invención comprende uno o más agentes que se seleccionan de entre celulosa microcristalina, por ejemplo, MCC102, MCC 105, MCC 200 y manitol en una cantidad total de agente de carga de un 30 a un 50% en peso donde las cantidades en peso se basan en el peso total de la composición.
- 25 La composición de la invención puede comprender además un aglutinante. Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones, celulosas y derivados de estos, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos, gelatina, polivinilpirrolidona, copovidona, por ejemplo, Kollidon VA64 de BASF. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 50%, por ejemplo, un 10-40% peso por peso de la composición.
- 30 La composición de la presente invención puede comprender además un lubricante o un deslizante. Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sílica coloidal, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% en peso de la composición, mientras que, el deslizante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso por peso de la composición, por ejemplo, el dióxido de silicio puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5% a un 2%; el estearato de magnesio puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 1 a un 4% en peso por peso de la composición.
- 35 Otros excipientes descritos en la bibliografía, como, por ejemplo, en Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4a Edición, ECV Aulendorf 1996y "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller Ed.(1994), cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.
- 40 El manitol se puede utilizar como un agente de carga. El manitol es un componente hidrofílico. Por lo tanto, si el manitol entra en contacto con agua, por ejemplo, jugo gástrico, este se solubiliza rápidamente dejando una estructura porosa en la que el agua puede penetrar fácilmente. Esto tiene la ventaja de que aumenta la velocidad de disolución que es un factor clave para la liberación inmediata de una composición farmacéutica de la presente
- 45 invención.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la producción de las composiciones de la invención. Las composiciones de la invención se pueden preparar al elaborar agente activo con excipientes. Los procedimientos proporcionados son procedimientos de granulación en seco. El procedimiento de granulación en seco proporciona ventajas que superan las propiedades de las sustancias farmacológicas tales como adherencia de la sustancia farmacológica y excipientes durante el procedimiento de fabricación. Generalmente, la composición de la invención se puede obtener al preparar una mezcla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, con los excipientes farmacéuticos mencionados anteriormente, tales como agente de carga, agente de carga adicional, deslizante, lubricante, etc., por procedimientos estándar, procesando la mezcla por compactación con rodillo para proporcionar un granulado molido y procesando el granulado molido en cápsulas o comprimidos por procedimientos estándar.

**Procedimiento A**

15 La composición de la invención se puede obtener al

- 1) Preparar una mezcla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, uno o más agentes de carga, por ejemplo, agente de carga, agente de carga adicional, disgregante y deslizante
- 2) Tamizar la mezcla de la etapa 1)
- 20 3) Lubricar la mezcla de la etapa 2) con un lubricante
- 4) Procesar la mezcla de la etapa 3) por compactación con rodillo
- 5) Mezclar el granulado molido de la etapa 4) con disgregante y deslizante
- 6) Lubricar con un lubricante
- 7) Encapsular la mezcla de la etapa 6)

25

**Procedimiento B**

La composición de la invención se puede obtener al

- 30 1) Preparar una mezcla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato, agente de carga, desintegrante o lubricante
- 2) Tamizar la mezcla
- 3) Añadir lubricante
- 4) Procesar la mezcla de la etapa 3) por compactación con rodillo
- 35 5) Mezclar el granulado molido de la etapa 4) con deslizante, agente de carga y disgregante y mezclar
- 6) Lubricar con un lubricante
- 7) Formar comprimidos por compresión
- 8) Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir

40 Las mezclas pulverulentas resultantes de la etapa 7) se comprimen en una prensa excéntrica de estación única (Korsh EKO), prensa rotativa 6 estaciones (Korsh PH106), prensa rotativa 17 estaciones (Korsh PH 230), o prensa rotativa 43 estaciones, (Fette PT2090).

La composición de la invención se puede formular como una cápsula de gelatina tal como una cápsula de gelatina dura. La cápsula de gelatina, también conocida como cápsula llenada en seco, se compone de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, rodeando (encapsulando) así completamente la formulación del fármaco.

La composición de la presente invención se puede formular como un comprimido.

50 En una realización, la presente invención proporciona composiciones de comprimidos con una dureza media de, por ejemplo, de 60 a 250 N, preferentemente de 110 N a 190 N.

Las partículas o gránulos obtenidos por los procedimientos de fabricación B descritos anteriormente, o el comprimido, se pueden recubrir con un recubrimiento no funcional conocido en la técnica, por ejemplo, recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los recubrimientos adecuados pueden comprender celulosa o recubrimientos basados en derivados, por ejemplo, etilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, por ejemplo, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acrilato de metilo o poli(acrilato de metilo), un polímero ácido polimetacrílico, por ejemplo, Eudragit.

60 La utilidad de composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas clínicas

estándar, incluidas pruebas de biodisponibilidad, en, por ejemplo, indicaciones conocidas de dosis de fármacos que dan niveles en sangre terapéuticamente efectivos de un compuesto terapéutico; por ejemplo, utilizando dosis en el intervalo de 25 - 1000 mg de compuesto terapéutico por día o regímenes de dosis alternativos para un mamífero de 75 kg, por ejemplo, un ser humano adulto en modelos animales estándar. Dependiendo de la especie, edad, condición individual, y el cuadro clínico en cuestión, dosis efectivas, por ejemplo, dosis semanales de aproximadamente 500 a 4000 mg, de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un sulfato se administran a un ser humano.

La invención pertenece a una composición farmacéutica que comprende un 40 a un 65% en peso de monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, por ejemplo, un 50%, uno o más agentes de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina 102, 105 y/o 200, por ejemplo, MCC 102 y MCC200 o MCC105 y MCC200, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL, en una cantidad de un 5 a un 7% en peso, un 1 a un 1,5% en peso de dióxido de silicio, estearato de magnesio en una cantidad de un 2 a un 3% en peso por peso del peso total de la formulación.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende, en la fase intergranular, un 40 a un 65% en peso de monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, por ejemplo, un 50%, uno o más agentes de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina o celulosa microcristalina y manitol, por ejemplo, celulosa microcristalina 102, 105 o una mezcla de estas, por ejemplo, en una cantidad de un 30 a un 50% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL en una cantidad de un 2 a un 7% en peso, un 0,5 a un 1% en peso de óxido de silicio, estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 1% en peso, y, en la fase extragranular, dióxido de silicio, por ejemplo, en una cantidad de un 0,2 a un 1%, estearato de magnesio en una cantidad de un 1 a un 3% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL, en una cantidad de un 1 a un 5% en peso por peso del peso total de la formulación.

Cuando la composición es un comprimido, la fase extragranular comprende un agente de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina en una cantidad de un 3 a un 7% en peso por peso del peso total de la formulación.

Una composición de un comprimido de acuerdo con la presente invención que comprende, en la fase intergranular, un 45 a un 65% en peso de monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, por ejemplo, un 50% en peso, uno o más agentes de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, celulosa microcristalina 102, 105 o una mezcla de estas, por ejemplo, en una cantidad de un 30 a un 50% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL en una cantidad de un 2 a un 6% en peso, un 0,5 a un 1% en peso de dióxido de silicio, estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 0,5 % en peso, y, en la fase extragranular, dióxido de silicio, por ejemplo, en una cantidad de un 0,2 a un 1% en peso, estearato de magnesio en una cantidad de un 1 a un 3% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL, en una cantidad de un 3 a un 5%, por ejemplo, un 4 a un 5% en peso, un agente de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo MCC 200, por ejemplo, en una cantidad de un 3 a un 5% en peso por peso del peso total de la formulación. Los comprimidos de acuerdo con la presente invención son comprimidos recubiertos con película.

Una cápsula de acuerdo con la presente invención que comprende, en la fase intergranular, un 30 a un 50% en peso de monohidrato monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, por ejemplo, un 40 a un 42% en peso, uno o más agentes de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, celulosa microcristalina 102, 105, 200, manitol o una mezcla de estos, por ejemplo, en una cantidad de un 30 a un 50% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL en una cantidad de un 4 a un 6 % en peso, un 0,5 a un 1% en peso de óxido de silicio, estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 0,5 % en peso, y, en la fase extragranular, dióxido de silicio, por ejemplo, en una cantidad de un 0,2 a un 1%, estearato de magnesio en peso en una cantidad de un 1 a un 3% en peso, crospovidona, por ejemplo, crospovidona XL, en una cantidad de un 3 a un 5% en peso, por ejemplo, un 4 a un 5% en peso, un agente de carga, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo MCC 200, por ejemplo, en una cantidad de un 3 a un 5% en peso donde las cantidades en peso se basan en el peso total de la formulación. El comprimido es o puede ser recubierto, por ejemplo, recubierto con película.

Lo siguiente es una descripción no limitativa en forma de ejemplos.

De acuerdo con los siguiente ejemplos y la memoria descriptiva anterior, la dosis de cápsula o comprimido se referiría al peso de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona presente en la formulación, por ejemplo, un comprimido de 100 mg comprende 100 mg de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, de modo que 128 mg de monohidrato de monolactato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-

1H-quinolin-2-ona. Los porcentajes en la composición, tal como se detallan a continuación, se expresan en peso por peso basado en el peso total del comprimido y, en el caso del ingrediente activo, el porcentaje corresponde al porcentaje de la sal de monohidrato de monolactato presente en la composición.

- 5 **Ejemplo 1: Una cápsula de 100 mg de monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X) se prepara utilizando el procedimiento de granulación en seco**

Componente	% p/p
Compuesto X	41,29
Celulosa microcristalina	45,32
Manitol	3,23
Crospovidona	7,42
Dióxido de silicio, por ejemplo, Aerosil	0,97
Estearato de magnesio	1,78

- 10 Se forma una mezcla de compuesto X, celulosa microcristalina, crospovidona, manitol y Aerosil. Esta mezcla se tamiza y se lubrica con estearato de magnesio. La mezcla se procesa por compactación con rodillo. El granulado molido resultante se mezcla con crospovidona y Aerosil. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio y la mezcla se encapsula.

- 15 **Ejemplo 2: Una cápsula de 25 mg de monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X) se prepara utilizando el procedimiento de granulación en seco**

Componente % p/p		
Compuesto X	41,29	41,13
Celulosa microcristalina	45,32	45,5
Manitol	3,23	3,22
Crospovidona	7,42	7,49
Dióxido de silicio, por ejemplo, Aerosil	0,97	0,96
Estearato de magnesio	1,78	1,77

- 20 Se forma una mezcla de compuesto X, celulosa microcristalina, crospovidona, manitol y Aerosil. Esta mezcla se tamiza y se lubrica con estearato de magnesio. La mezcla se procesa por compactación con rodillo. El granulado molido resultante se mezcla con crospovidona y Aerosil. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio y la mezcla se encapsula.

- 25 **Ejemplo 3: Un comprimido de 100 mg de monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X) se prepara utilizando el procedimiento de granulación en seco**

Componente	% p/p
Compuesto X	49,80
Celulosa microcristalina	41,50
Crospovidona	5,0
Dióxido de silicio, por ejemplo, Aerosil	1,2
Estearato de magnesio	2,5

- 30 Se forma una mezcla de compuesto X, celulosa microcristalina, crospovidona y Aerosil. Esta mezcla se tamiza y se lubrica con estearato de magnesio. La mezcla se procesa por compactación con rodillo. El granulado molido resultante se mezcla con Aerosil y crospovidona. Esta mezcla se lubrica con estearato de magnesio. Los comprimidos se forman por compresión.

- 35 **Ejemplo 4: Un comprimido de 250 mg de monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X) se prepara utilizando el procedimiento de granulación en seco**

Componente	% p/p
------------	-------

Compuesto X	49,80
Celulosa microcristalina	41,50
Crospovidona	5,0
Dióxido de silicio, por ejemplo, Aerosil	1,2
Estearato de magnesio	2,5

Se forma una mezcla de compuesto X, celulosa microcristalina, crospovidona y Aerosil. Esta mezcla se tamiza y se lubrica con estearato de magnesio. La mezcla se procesa por compactación con rodillo. El granulado molido resultante se mezcla con Aerosil y crospovidona. Esta mezcla se lubrica con estearato de magnesio. Los 5 comprimidos se forman por compresión.

**Ejemplo 5: Un comprimido de 25 mg de monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X) se prepara utilizando el procedimiento de granulación en seco**

10

Componente	% p/p
Compuesto X	50,0
Celulosa microcristalina	30,7
Copovidona, por ejemplo, Kollidon VA64	8,0
Crospovidona	7,0
Dióxido de silicio, por ejemplo, Aerosil	1,0
Estearato de magnesio	2,4

Se forma una mezcla de compuesto X, celulosa microcristalina, crospovidona, Kollidon VA64 y Aerosil. Esta mezcla se tamiza y se lubrica con estearato de magnesio. La mezcla se procesa por compactación con rodillo. El granulado molido resultante se mezcla con Aerosil y crospovidona. Esta mezcla se lubrica con estearato de magnesio. Los 15 comprimidos se forman por compresión.

Ejemplo 6: Las cápsulas y comprimidos proporcionan una liberación rápida de la sustancia activa. Las velocidades de disolución se miden en pruebas de disolución estándar, por ejemplo, efectuadas por el uso del aparato 2 (paleta rotativa) de la USP a 37 grados Celsius en un medio de velocidad de disolución A (pH aproximadamente 1,5; HCl 0,04 molar + 2 g/l de NaCl) y en un medio de velocidad de disolución B (pH 4,5 tampón de acetato) a una velocidad de agitación de 50 rpm y basado en la media de 6 o más formas de dosificación, por ejemplo, 12.

20

Velocidades de disolución de cápsula de 100 mg para n=6:

Tiempo (min)	Medio A % liberado	Medio B % liberado
10	82	65
20	89	76
30	92	77
45	94	86
60	97	88

25 Velocidades de disolución de cápsula de 25 mg para n=6:

Tiempo (min)	Medio A % liberado	Medio B % liberado
10	84	59
20	94	72
30	99	76
45	100	81
60	100	84

Velocidades de disolución de cápsula de 100 mg para n=6:

Tiempo (min)	Medio A % liberado	Medio B % liberado
10	90	80
15	99	88
20	100	89
30	101	92
45	102	94
60	102	96

Tasas de disolución de comprimido de 250 mg para n=12 para pH 1,5 y n=6 para pH 4,5

Tiempo (min)	Medio A % liberado	Medio B % liberado
10	91	87
15	96	91
20	97	94
30	98	95
45	99	97
60	100	97

Velocidades de disolución de cápsula de 25 mg para n=6:

Tiempo (min)	Medio A % liberado	Medio B % liberado
10	99	90
20	99	94
30	99	95
45	99	93
60	99	94
75	99	94

5

**Ejemplo 7: Estudio de biodisponibilidad**

Las composiciones de la invención (el comprimido y la cápsula) que comprenden monohidrato de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona se han probado y comparado con la formulación descrita en el documento WO 2007/064719 utilizando una forma anhidra de la sustancia farmacológica (formulación Y) en un estudio en perros. Se midieron los parámetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC. El estudio se hizo con 6 perros para cada formulación utilizando formulaciones de 25 mg. Se descubrió que los parámetros  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC eran comparables.

10

$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)

15

	Formulación Y	Cápsula	Comprimido
Inferior al IC 95%	7,6	6,2	5,2
Media	11	10,4	9,4
Superior al IC 95%	14,4	14,6	13,5

AUC-12 horas

	Formulación Y	Cápsula	Comprimido
Inferior al IC 95%	48,3	39,7	32
Media	67,7	67,5	62,4
Superior al IC 95%	87	95,3	92,8

**Ejemplo 8: Evaluación de biodisponibilidad de la cápsula que comprende monolactato anhidro de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona frente a comprimidos que comprenden mololactato monohidrato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

20

Un total de 21 sujetos se aleatorizaron a las 2 secuencias de tratamientos. Día 1: 500 mg como comprimido o 500 mg como cápsula, entonces, descanso Día 2 hasta el Día 8 y Día 9 como el Día 1. Del total de sujetos aleatorizados, un total de 17 (81%) recibieron ambas dosis planeadas a 500 mg durante el ciclo 1 y proporcionaron datos farmacocinéticos evaluables, y se incluyeron en este análisis.

25

Un análisis estadístico formal se realizó para estimar la biodisponibilidad relativa de la formulación de cápsula de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4- metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona de acuerdo con la invención en comparación con la formulación de cápsula de acuerdo con el documento US2008/0293738 A1, composición de cápsula 13. Un modelo lineal de efectos mixtos se adaptó a los parámetros FC transformados logarítmicamente ( $AUC_{0-t\acute{u}l\acute{t}ima}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , and  $C_{m\acute{a}x}$ ). En el modelo, se incluyeron tratamiento, periodo y secuencia como factores fijos y los sujetos se anidaron en las secuencias como un factor aleatorio.

30

35

Para el análisis de biodisponibilidad, la formación de cápsula de acuerdo con la presente invención fue la prueba y la formulación de cápsula intacta fue la referencia al documentoUS2008/0293738 A1. Se calculó el IC del 90% de los



dos lados para las medias cuadráticas más mínimas de la diferencia (prueba - referencia) en la escala logarítmica. Este se calculó en antilogaritmo para obtener las estimaciones puntuales y el intervalo de confianza del 90% para la relación de la media geométrica en la escala no transformada.

5 El resumen del análisis estadístico (ajustado a media geométrica, relación media geométrica y el intervalo de confianza del 90%) para los parámetros FC ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t\acute{u}ltima}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) y la mediana junto con el intervalo mínimo y máximo para  $T_{m\acute{a}x}$  se representan en la siguiente tabla, por grupo de tratamiento.

La relación media geométrica para los parámetros FC primarios y el IC del 90% que comparan comprimido (500 mg) frente a cápsula (500 mg) se enumeran a continuación:

$AUC_{inf}(h \text{ xng/ml}) :$	0,88 (0,72 a 1,07)
$AUC_{0-t\acute{u}ltima}(h \text{ xng/ml}):$	0,96 (0,89 a 1,04)
$C_{m\acute{a}x}[ng/ml]$	0,99 (0,91 a 1,08)

10

El resumen del análisis estadístico (ajustado a media geométrica, relación media geométrica y el intervalo de confianza del 90%) para los parámetros FC ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t\acute{u}ltima}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) y la mediana junto con el intervalo mínimo y máximo para  $T_{m\acute{a}x}$  se representan en la tabla de debajo, por grupo de tratamiento.

La relación de media geométrica con (IC 90%) de los parámetros FC primarios del Compuesto X (Subgrupo 1)							
Parámetro FC (unidad)	Tratamiento	n*	Media geométrica ajustada	Comparación	Comparación de tratamientos IC del 90%		
					Relación media geométrica	Inferior	Superior
$AUC(0-inf)$ (ng*h/ml)	CSF	6	6402,35				
	FMI	8	5604,93	FMI:CSF	0,88	0,72	1,07
$AUC(0-t\acute{u}ltima)$ (ng*h/ml)	CSF	17	4738,24				
	FMI	17	4568,27	FMI:CSF	0,96	0,89	1,04
$C_{m\acute{a}x}(ng/ml)$	CSF	17	192,33				
	FMI	17	190,47	FMI:CSF	0,99	0,91	1,08
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	CSF	17	7,00				
					Comparación de tratamientos	de	
Parámetro FC (unidad)	Tratamiento	n*	Media geométrica ajustada	Comparación	Relación media geométrica	IC del 90% Inferior	Superior
	FMI	17	7,00	FMI-CSF	0,00	-4,00	1,95

CSF corresponde a cápsulas, FMI corresponde a comprimidos

15

La conclusión de este estudio es que el comprimido de acuerdo con la presente invención proporciona el ingrediente activo con una biodisponibilidad equivalente a una de las cápsulas de acuerdo con el documento US2008/0293738 A1, composición de cápsula 13, este resultado no era previsible.

20 8.2 Evaluación de biodisponibilidad de la cápsula que comprende monolactato anhidro de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona frente a comprimidos que comprenden mololactato monohidrato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto X en los siguientes ejemplos).

**Diseño del estudio**

25

Un total de 20 pacientes elegibles se inscribieron y se asignaron aleatoriamente en las secuencias de tratamiento 1 de 2 tal como se presenta en la siguiente tabla.

## ES 2 701 161 T3

Ciclo 1	Periodo 1		Periodo 2
	Día 1	Día 2 - 8	Día 9
Secuencia 1	500 mg (cápsulas anhidra)	Descanso	500 mg (cápsulas monohidrato)
Secuencia 2	500 mg (cápsulas monohidrato)	Descanso	500 mg (cápsulas anhidra)

El resumen del análisis estadístico (ajustado a media geométrica, relación media geométrica y el intervalo de confianza del 90%) para los parámetros FC ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t\acute{u}ltima}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) y la mediana junto con el intervalo mínimo y máximo para  $T_{m\acute{a}x}$  se representan en siguiente tabla, por grupo de tratamiento.

Parámetro FC (unidad)	Tratamiento	n*	Media geométrica ajustada	Comparación (es)	Relación media geométrica	Comparación de tratamientos	
						IC del 90% Inferior	Superior
AUC(0-inf) (h.ng/ml)	SSF	16	7127,47				
	FMI	16	6286,50	FMI-CSF	0,88	0,79	0,98
AUC(0-túltima) (h.ng/ml)	CSF	16	5577,41				
	FMI	16	4886,40	FMI-CSF	0,88	0,80	0,95
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	CSF	16	226,29				
	FMI	16	213,44	FMI-CSF	0,94	0,85	1,04
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	CSF	16	6,00				
	FMI	16	5,04	FMI / CSF		0,00	2,00

CSF corresponde a las cápsulas que comprenden monolactato anhidro de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, FMI corresponde a comprimidos de monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

La relación media geométrica para los parámetros FC primarios y el IC del 90% que comparan FMI (500 mg) frente a CSF (500 mg) es la siguiente:

10

$AUC_{inf}(h \times xng/ml)$ :	0,88 (0,79 a 0,98)
$AUC_{0-t\acute{u}ltima}(h \times xng/ml)$ :	0,88 (0,80 a 0,95)
$C_{m\acute{a}x}(ng/ml)$	0,94 (0,85 a 1,04)

La variabilidad interindividual para todos los parámetros FC anteriores fue similar a la de la cápsula de acuerdo con el documento US2008/0293738 A1, composición de cápsula 13 y la cápsula de acuerdo con la presente invención. Los resultados de FC demostraron que las dos cápsulas tienen una biodisponibilidad comparable.

15

Ejemplo 9: La siguiente mezcla hecha de un 36,6% del ingrediente activo del Compuesto X, un 40% de MCC 200, un 10% de manitol, un 4% de hidroxipropil metilcelulosa, un 6% de croscarmelosa sódica, un 0,86% de dióxido de silicio, un 2,57% de estearato de magnesio se comprimó en comprimidos. Además del perfil de liberación lento, los parámetros del comprimido, principalmente la friabilidad, fueron insatisfactorios.

20

Ejemplo 9bis: La siguiente mezcla se preparó de un 36,6% del ingrediente activo del Compuesto X, un 42,6 % de MCC 112, un 4,8% de MCC 200, un 4,9% de PVPK30, un 8% de crospovidona XL, un 1,14% de dióxido de silicio, un 2% de estearato de magnesio y se comprimó en comprimidos. El perfil de liberación de la disolución fue más rápido que el del Ejemplo 8, sin embargo, los comprimidos no superaron la prueba de friabilidad, a pesar de la presencia de un aglutinante.

25

Ejemplo 10: Los comprimidos tienen la siguiente composición:

Composición	% p/p
Intragranular	
Compuesto X	44,3
Celulosa microcristalina (MCC105)	40,1
Povidona K30	4,8
Crospovidona XL	2,8
Dióxido de silicio coloidal	0,7
Estearato de magnesio	0,7
Extragranular	
Estearato de magnesio	1,4
Dióxido de silicio coloidal	0,35
Crospovidona XL	4,8

Los comprimidos se prepararon por compactación con rodillo y el tiempo de disolución y los resultados de friabilidad fueron satisfactorios.

5

El comprimido correspondiente que contiene MCC 101 o MCC 112 en lugar de MCC 105 y menos crospovidona mostró adhesión al rodillo y una liberación de disolución media inferior en tampón de acetato pH 4,5 en SGF a 10 minutos. Por lo tanto, sorprendentemente en vista de los resultados, MCC 101 parece provocar variaciones con respecto al procedimiento de la presente invención.

10

Ejemplo 11: Una formulación similar a la del Ejemplo 10 se preparó que comprende un 63% de ingrediente activo y una disminución correspondiente en MCC 105 y un aumento en los otros excipientes. La formulación dio resultados satisfactorios de las pruebas de friabilidad y DT, mientras la disolución en pH 4,5 fue baja.

15

Ejemplo 12: Se preparó una formulación como la de los Ejemplos 10 y 11 que comprende un 11,3% de MCC 105 y un 15% de almidón pregelatinizado, por ejemplo, Starch 1500, en vez de MCC 105 y PVPK30. Los comprimidos no superaron la prueba de friabilidad, y la disolución fue lenta en ambos medios incluso a pesar de que el tiempo de desintegración estuvo en 10 min, mostrando sorprendentemente que almidón pregelatinizado puede no ser apropiado en asociación con la forma monohidrato del ingrediente activo.

20

Ejemplo 13: Una formulación similar a la del Ejemplo 10 con una carga de fármaco de un 55% pasó tanto la prueba de friabilidad como la de disolución, a pesar de que el tiempo de desintegración fue 15 min.

25

El Ejemplo 14 corresponde a una formulación similar a la del Ejemplo 13, con una carga de fármaco de un 55%, donde povidona K30 se reemplaza por copovidona, por ejemplo, un 8% de Kollidon VA64 Fine, y la cantidad de MCC 105 se reduce en consecuencia. La friabilidad aumentó en comparación con la del Ejemplo 13 y la velocidad de disolución cayó un 10%, especialmente en el momento de 10 min. Sorprendentemente, la velocidad de disolución fue rápida a pesar del tiempo de desintegración entre 16 a 18 min. Ejemplo 15: La formulación tuvo una carga de fármaco de un 50%, un 8% de Kollidon VA64 Fine y la cantidad de los otros excipientes. Se observó adhesión en los rodillos del troquel durante compactación con rodillo.

30

En resumen de los Ejemplos 14 y 15, copovidona como excipiente no mejoró las propiedades de la formulación contrariamente a las expectativas, en términos de friabilidad.

#### Ejemplo 16

Intragranular	
Compuesto X	50,0
Celulosa microcristalina (MCC105)	40,7
Crospovidona XL	1,1
Dióxido de silicio coloidal	0,7
Estearato de magnesio	0 o 0,5
Extragranular	

Celulosa microcristalina (MCC105)	5,0
Dióxido de silicio coloidal	0,34
Crospovidona XL	1,1
Estearato de magnesio	1,1
% peso/peso total	100,0

**El ejemplo 16 no está dentro del alcance de las reivindicaciones.**

Esta formulación demostró buena procesabilidad sin adhesión, sin embargo, se observaron picaduras que podrían haberse evitado al añadir 0,5% de estearato de magnesio en la fase intergranular o aumentar la fuerza de compresión.

En una alternativa, la cantidad de estearato de magnesio en la fase extragranular se aumentó en un 0,5% cuando el estearato de magnesio está presente en la fase intergranular y el procedimiento se discontinuó debido a problemas de adhesión.

Ejemplo 17: Esta formulación corresponde a la formulación del Ejemplo 16 donde crospovidona está presente en un total de un 4%, MCC200 está ausente en la fase extragranular y copovidona está presente en una cantidad de un 4%. Se observó adhesión en los rodillos al igual que una liberación de disolución baja y un tiempo de desintegración demasiado lento.

Estos datos confirman que la copovidona podría no utilizarse en la formulación y podría impedir un buen perfil de liberación.

**20 Ejemplo 18:**

Número de formulación	A	B	C
Intragranular			
Compuesto X	50,0	49,8	50,0
Celulosa microcristalina (MCC105)	36,3	-	31,6
Celulosa microcristalina (MCC102)	-	34,8	-
Crospovidona XL	2,0	2,7	3,0
Dióxido de silicio coloidal	0,7	0,7	0,7
Estearato de magnesio	1,0	0,25	0,5
Extragranular			
Celulosa microcristalina (MCC200)	5,0	5,0	7,5
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5
Crospovidona XL	3,0	4,1	4,5
Estearato de magnesio	1,5	2	1,75
% peso/peso total	100,0	100,0	100,0

Estas formulaciones cumplieron satisfactoriamente en todos las pruebas realizadas y no ocurrió ningún problema durante el procedimiento de fabricación.

Ejemplo 20: Las cápsulas que comprenden la forma monohidrato del monolactato del Compuesto X tendrían un perfil de liberación lo más parecido posible al de las cápsulas que comprenden el Compuesto X en la forma anhidra. La composición de la formulación debe permitir también la ejecución en un procedimiento robusto. Finalmente, la formulación deberá cumplir el estándar de estabilidad.

Sorprendentemente, se descubrió que el uso de croscarmelosa sódica no era adecuado ya que existía una interacción entre la forma monohidrato del Compuesto X y este excipiente a un pH de 4,5, lo que impide que se consiga un perfil de liberación satisfactorio, es decir, un perfil de liberación de aproximadamente un 75 a un 80% a

## ES 2 701 161 T3

un medio pH 4,5 durante 60 min. Esto no se esperaba.

La adhesión a los rodillos durante el procedimiento debía resolverse. Se obtuvieron cápsulas defectuosas debido al sobrellenado de las cápsulas de Tamaño 1 durante el procedimiento de encapsulado por lo que se abordó este problema al reducir el peso total.

Se probó hidroxipropilcelulosa como agente de carga y la disolución se liberó más despacio. Se incluyó hasta un 10% de manitol y este no tuvo un impacto negativo en la liberación de la disolución. Sorprendentemente, se descubrió que MCC 101 provoca un perfil de liberación más bajo de la formulación de cápsula y esto fue inesperado por las mismas razones que se mencionaron anteriormente, principalmente que MCC 101 se mencionó en la preparación de la formulación de acuerdo con el documento WO2007/064719.

Número de formulación	A	B	C	D	E
Intragranular					
Compuesto X	41,13	41,29	41,29	41,29	41,29
Celulosa microcristalina (MCC102)	45,5	45,32	-	46,29	46,93
Celulosa microcristalina (MCC200)	-	-	39,03		-
Manitol 200 SD	3,22	3,23	10,32	3,23	3,23
Crospovidona XL	5,81	5,81	4,52	5,16	4,84
Dióxido de silicio coloidal	0,64	0,65	0,65	0,65	0,65
Estearato de magnesio	0,64	0,65	0,65	0,65	0,65
Extragranular					
Dióxido de silicio coloidal	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Crospovidona XL	1,61	1,61	2,26	1,29	0,97
Estearato de magnesio	1,13	1,13	0,97	1,13	1,13
% peso/peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende:
- 5 a) una fase intergranular que comprende:  
 monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona en una cantidad de un 40 a un 65% en peso,  
 uno o más agentes de carga seleccionados de entre celulosa microcristalina o celulosa microcristalina y manitol en una cantidad de un 30 a un 50% en peso,  
 10 crosprovidona en una cantidad de un 2 a un 7% en peso,  
 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,5 a un 1% en peso,  
 estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 1% en peso,
- b) una fase extragranular que comprende:  
 15 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,2 a un 1% en peso,  
 estearato de magnesio en una cantidad de un 1 a un 3% en peso,  
 crosprovidona en una cantidad de un 1 a un 5% en peso,  
 donde las cantidades en peso se basan en el peso total de la composición.
- 20 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula como una cápsula o un comprimido.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula como un comprimido, y donde la fase extragranular comprende un agente de carga que es celulosa microcristalina  
 25 en una cantidad de un 3 a un 7% en peso del peso total de la formulación.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el agente de carga de la fase intergranular es celulosa microcristalina y manitol.
- 30 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula como un comprimido y donde la composición comprende
- a) una fase intergranular que comprende:  
 monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona en una cantidad de un 45 a un 65% en peso,  
 35 celulosa microcristalina en una cantidad de un 30 a un 50% en peso,  
 crosprovidona en una cantidad de un 2 a un 6% en peso,  
 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,5 a un 1% en peso,  
 estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 0,5% en peso,  
 40
- b) una fase extragranular que comprende:  
 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,2 a un 1% en peso,  
 estearato de magnesio en una cantidad de un 1 a un 3% en peso,  
 crosprovidona en una cantidad de un 3 a un 5%,  
 45 celulosa microcristalina en una cantidad de un 3 a un 5%,
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se formula como una cápsula y donde la composición comprende
- 50 a) una fase intergranular que comprende:  
 monohidrato de monolactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona en una cantidad de un 30 a un 50 % en peso,  
 uno o más agentes de carga seleccionados de entre celulosa microcristalina, manitol o una mezcla de estos en una cantidad de un 30 a un 50% en peso,  
 55 crosprovidona en una cantidad de un 4 a un 6% en peso,  
 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,5 a un 1% en peso,  
 estearato de magnesio en una cantidad de un 0,1 a un 0,5% en peso,
- b) una fase extragranular que comprende:  
 60 dióxido de silicio en una cantidad de un 0,2 a un 1% en peso,

estearato de magnesio en una cantidad de un 1 a un 3% en peso,  
crospovidona un 3% a un 5%,  
celulosa microcristalina en una cantidad de un 3 a un 5%,

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde la celulosa microcristalina es MCC102, MCC105 y/o MCC 200.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, donde la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona está presente en la forma de monohidrato  
10 de monolactato 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona es en la forma de Forma H<sub>A</sub>.

9. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el procedimiento es un procedimiento de granulación en seco.

15 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde la granulación en seco se obtiene por compactación con rodillo.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde el procedimiento comprende:

- 20
- 1) Preparar una mezcla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, uno o más agentes de carga, por ejemplo, un agente de carga, y agente de carga adicional, disgregante y deslizante
  - 2) Tamizar la mezcla de la etapa 1)
  - 3) Lubricar la mezcla de la etapa 2) con un lubricante
  - 25 4) Procesar la mezcla de la etapa 3) por compactación con rodillo
  - 5) Mezclar el granulado molido de la etapa 4) disgregante y deslizante
  - 6) Lubricar con un lubricante
  - 7) Encapsular la mezcla de la etapa 6).

30 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde el procedimiento comprende:

- 1) Preparar una mezcla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, agente de carga, desintegrante o lubricante
- 2) Tamizar la mezcla
- 35 3) Añadir lubricante
- 4) Procesar la mezcla de la etapa 3) por compactación con rodillo
- 5) Mezclar el granulado molido de la etapa 4) con deslizante, agente de carga y disgregante y mezclar
- 6) Lubricar con un lubricante
- 7) Formar comprimidos por compresión