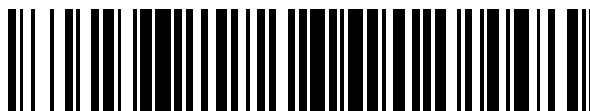


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 901**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61J 3/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2010 PCT/EP2010/059546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11003853**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2010 E 10730454 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2451445**

54 Título: **Proceso para el secado de BIBW 2992, de sus sales y de formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden este ingrediente activo**

30 Prioridad:

06.07.2009 EP 09164659

24.02.2010 EP 10154562

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

19.11.2019

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

BARTA, ALBERT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 731 901 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

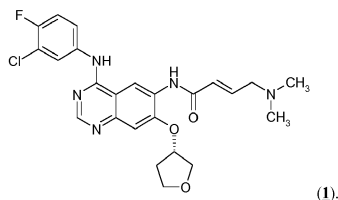
Proceso para el secado de BIBW 2992, de sus sales y de formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden este ingrediente activo

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso de secado de comprimidos no recubiertos o recubiertos con película, que comprenden 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW 2992) en la forma de su sal de dimaleato (abreviada en lo sucesivo BIBW 2992 MA₂) como el ingrediente de producto activo (API), y por lo menos un excipiente adicional y con comprimidos que comprenden BIBW 2992 MA₂ como el ingrediente de producto activo (API) y por lo menos un excipiente adicional, caracterizado por una actividad de agua de la formulación de no más de 0.17.

Base de la invención

La BIBW 2992 es conocida como el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina,



La BIBW 2992 es un inhibidor dual potente y selectivo de las tirosina quinasas de receptor erbb1 (EGFR) y el receptor erbb2 (Her2/neu). Además, la BIBW 2992 fue diseñada para unirse de manera covalente a EGFR y HER2 inactivando de ese modo de manera irreversible la molécula receptora que tiene unida. Este compuesto, sales de él tales como el dimaleato BIBW 2992 MA₂ y su modificación cristalina, su preparación así como formulaciones farmacéuticas que comprenden BIBW 2992 o una sal de ellas, son divulgadas en los documentos WO 02/50043 y WO 2005/037824.

La BIBW 2992 es adecuada para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades hipersecretoras, de los pulmones y tracto respiratorio, enfermedades del tracto gastrointestinal, el ducto biliar y la vesícula biliar. En los documentos WO 2007/054550 y WO 2007/054551 se divulgan indicaciones para ser tratadas con BIBW 2992 y tratamientos de combinación.

Aparte de la actividad farmacológica de un ingrediente farmacéuticamente activo (API), existe una variedad de características químicas, físicas o fisicoquímicas de la sustancia activa, relevantes para la preparación de formas sólidas de dosificación oral, como polvos orales, gránulos, pellas, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables o pastillas. Para lograr características adecuadas de formulación, como pureza correcta, contenido y uniformidad de masa, estabilidad química y física del producto fármaco y una adecuada tasa de disolución, también las características del producto intermedio tienen que ser adecuadas para el procesamiento robusto, rápido y eficiente en costes.

Sin ser restrictivos, los ejemplos de estos parámetros relevantes para el procesamiento del ingrediente activo (la sustancia fármaco) son

la estabilidad de la sustancia fármaco bajo diferentes condiciones ambientales, que puede influir fuertemente en la estabilidad de la formulación farmacéutica final (el producto fármaco), y las características físicas de la sustancia fármaco tales como densidades a granel (es decir densidad de colocación y densidad después de compactación), morfología de la partícula, forma, la relación de longitud a ancho de las agujas, distribución de tamaño, carga electrostática y propiedades de adhesión de superficie, que pueden variar debido a las condiciones de precipitación y secado de la sustancia fármaco. Estas características pueden influir de manera significativa en rasgos clave para el procesamiento de la sustancia fármaco hasta una formulación final, tales como capacidad de flujo y de compresión.

Para ingredientes activos sensibles a la degradación por hidrólisis, es sustancial minimizar el acceso de humedad dentro de la manufactura del producto fármaco hasta el empaque, así como tomar medidas efectivas para prevenir la entrada de agua al empaque final, con objeto de lograr una vida útil del producto adecuada.

La BIBW 2992 es un compuesto sensible a la humedad y puede degradarse rápidamente por vía de hidrólisis en condiciones húmedas, por ejemplo en la presencia de agua, humedad o humedad liberada por excipiente

adicionales en el producto fármaco, dando como resultado un producto principal de degradación de API, por liberación de dimetilamina de la cadena lateral unida a la posición 6 de la quinazolina.

Breve resumen de la invención

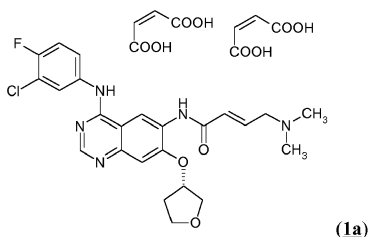
Un primer objetivo de la presente invención está dirigido a un proceso para el secado de comprimidos no recubiertos o recubiertos con película, que contienen BIBW 2992 en la forma de su sal de dimaleato (BIBW 2992 MA₂) como el ingrediente activo, y por lo menos un excipiente adicional, con un gas, por ejemplo aire que es inerte respecto a los ingredientes de la formulación farmacéutica mencionada, a las condiciones de secado, y que tiene una humedad relativa de no más de 15 %, preferiblemente no más de 12 % de humedad relativa, a temperaturas por debajo de 40°C, preferiblemente por debajo de 30°C.

Otro objeto de la presente invención es un comprimido que comprende BIBW 2992 MA₂ como un ingrediente activo y por lo menos un excipiente adicional, el cual está caracterizado por una actividad de agua de no más de 0.17, o con máxima preferencia, de no más de 0.15.

El comprimido que comprende BIBW 2992 MA₂ como un ingrediente activo y por lo menos un excipiente adicional puede también estar caracterizado por un contenido de agua (Karl-Fischer) de no más de 4.2 %, preferiblemente de no más de 4.0 %, en particular de no más de 3.8 %, o con máxima preferencia, de no más de 3.7 %.

Descripción detallada de la invención

La BIBW 2992 que va a ser secada de acuerdo con el proceso de la invención es aplicada como su hidromaleato, preferiblemente en la relación BIBW 2992: ácido maleico = 1:2 como se representa en la fórmula (1a) abajo (también denotado aquí como el "dimaleato" o BIBW 2992 MA₂).



La BIBW 2992 MA₂ incluye también combinaciones con por lo menos un excipiente farmacéutico como un producto intermedio para procesamiento adicional, o una forma final de dosificación lista para ingestión.

Las composiciones farmacéuticas preferidas como un producto intermedio para procesamiento adicional incluyen un producto intermedio compactado o un producto intermedio granulado, que comprende BIBW 2992 MA₂ en forma de un polvo u obtenible mediante una compactación combinada (bien sea compactación con rodillos, formación de briquetas o piezas redondas) o granulación en seco y subsiguiente cribado del producto activo compactado, opcionalmente en mezcla con un lubricante, para ajustar y equilibrar sus propiedades a granel y con ello asegurar su conveniencia para procesamiento adicional hasta una forma terminada de dosificación, el producto intermedio, y las mezclas finales preparadas a partir de dicho producto compactado (o granulado en seco), adecuado para procesamiento adicional en la preparación de formas sólidas de dosificación oral.

Las composiciones farmacéuticas son aquellas que comprenden BIBW 2992 MA₂ en formas finales de dosificación lista para ingestión, incluyendo formulaciones orales sólidas hechas de dicho producto intermedio compactado, de dichas mezclas intermedias o de dichas mezclas finales, en forma pulverulenta, compactada, granulada o comprimida, por ejemplo comprimidos no recubiertos o recubiertos con película, por ejemplo preparados mediante compresión directa.

El proceso de acuerdo con la presente invención es llevado a cabo secando la muestra que incluye cualquiera de las composiciones farmacéuticas que comprenden BIBW 2992 MA₂ mencionadas aquí anteriormente, que contiene humedad, por ejemplo humedad de agua de un procedimiento de formulación, tal como recubrimiento con película acuosa o adsorbido desde un excipiente adicional que contiene agua no cristalina genuina o humedad adsorbida desde el aire ambiental, usando contacto continuo de la muestra con un gas que fluye atravesando, que es inerte hacia BIBW2992 a las condiciones de secado y tiene una humedad relativa de no más de 15 %, preferiblemente de no más de 12 % de humedad relativa, a temperaturas por debajo de 40°C, preferiblemente por debajo de 30°C, hasta que en la muestra se logra la actividad de agua objetivo (contenido de humedad en el equilibrio). La actividad de agua es una medida del agua que está libremente disponible en la muestra y está disponible para intercambio con la atmósfera. Una actividad de agua deseada reduce el agua que puede estar presente libre o como un solvato unido en excipientes en el producto fármaco e incluye humedad en la forma en la cual BIBW 2992 está presente

después de completar el secado, por ejemplo actividad de agua de 0.17 y menos, o contenido de agua Karl-Fischer de 4.2 % y menos.

5 Se entiende que la actividad de agua mencionada en el contexto de la invención es determinada como se menciona en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <1112>. Además, se entiende que el contenido de agua Karl-Fischer mencionado en el contexto de la invención, es el método de titulación (es decir titulación biampérométrica de Karl Fischer) especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <921>. Posteriormente se suministran aquí ejemplos de los métodos utilizados.

10 Es esencial que el gas usado, por ejemplo gas inerte, aire seco comprimido o aire seco suministrado de modo constante, nitrógeno o dióxido de carbono, tenga una humedad relativa de no más de 15 % de humedad relativa, preferiblemente no más de 12 %, con objeto de garantizar un gradiente de humedad suficientemente alto entre el producto y el gas de secado. En consecuencia, tiene que asegurarse un flujo permanente de gas con objeto de
15 mantener gradiente de humedad y lograr la humedad objetivo de la BIBW2992. Ello podría ser logrado bien sea mediante un flujo transversal continuo de aire comprimido seco o mediante flujo continuo generado por ventiladores (por ejemplo usando un dispositivo Munters®).

El proceso de acuerdo con la presente invención es llevado a cabo colocando la muestra en un contenedor que tiene una abertura de admisión y una abertura de salida, para el suministro y retiro del gas.

20 En una realización de la invención, la corriente de gas es purgada a través del contenedor y la muestra, como un flujo transversal continuo de aire comprimido seco, con una presión en la salida de aproximadamente 0.5 a 3 bar, preferiblemente 0.8 a 1.5 bar, de modo más preferido aproximadamente 1 bar. Especialmente para este propósito se usan contenedores con un fondo de dos capas, en los cuales la capa superior está perforada con el objeto de
25 permitir que el gas pase a través de ella. El gas es introducido dentro del espacio entre los dos fondos, fluye a través del fondo perforado superior y entonces a través del producto. Finalmente, a través de la salida se descarga el gas que contiene humedad del producto.

En una segunda realización de la invención, la corriente de gas es purgada a través del contenedor y la muestra, como un flujo continuo generado por ventiladores (por ejemplo usando un dispositivo Munters®) que suministra una
30 rata de flujo de aire de 20 - 1000 mcn/h (rata de flujo de aire bajo condiciones normales de $5.6 \cdot 10^{-3}$ - $277.8 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$), preferiblemente de 30 - 500 mcn/h, más preferido de 40 - 150 mcn/h. La expresión "mcn" denota "metro cúbico normal", abreviado de manera alternativa en la literatura como " m^3 (i.N.)", que define un volumen de un gas bajo condiciones normales o estándar, aquí de 1013 mbar, una humedad relativa (rh) de 0 % y una temperatura de
35 0°C.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, la temperatura de secado es ajustada en el intervalo de 20 - 40°C, preferiblemente en el intervalo de 20 - 30°C, por ejemplo temperatura ambiente. Durante el secado, el agua que puede estar presente como solvato unida en la BIBW2992 como dihidrato o lactosa como monohidrato,
40 sustancialmente no es retirada.

Se ha hallado que en las condiciones dadas, el secado tiene que ser ejecutado por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 h, más preferiblemente por al menos 24 h, con objeto de lograr el objetivo de actividad de agua en la formulación, de 0.17 y menos.

45 En contraste, una aproximación alternativa para reducir el contenido de humedad, como secado convencional de comprimidos recubiertos con película, que comprenden BIBW 2992 en un sistema de recubrimiento con película, a temperaturas claramente mayores que la temperatura ambiente, por ejemplo 50°C, condujo sólo de manera intermedia a un bajo nivel de humedad durante el proceso de secado en sí mismo. Finalmente, el producto (comprimidos recubiertos con película) tiene que ser enfriado a temperatura ambiente, asociado con reabsorción de humedad, dado que la humedad relativa del aire de enfriamiento está por encima de 15 % de humedad relativa.

Una aproximación convencional alternativa adicional para reducir el contenido de humedad, podría ser el almacenamiento de BIBW 2992 a granel, en contacto cercano con desecantes. Los desecantes retiran el agua no
55 unida del producto, a través de adsorción física de agua. Para el secado de productos a granel, como por ejemplo comprimidos recubiertos con película, tal método requiere un tiempo de secado mucho mayor que el método presentado, con objeto de lograr el contenido objetivo de humedad, y así es inadecuado para ser usado a escala de producción.

60 Breve descripción de las figuras:

La figura 1 muestra esquemáticamente un contenedor adecuado para el proceso de acuerdo con la presente invención, que comprende una línea de entrada y una abertura de salida para el suministro y retiro del gas, un fondo de dos capas (fondo superior e inferior) conectado con la línea de entrada, en el que el fondo superior está perforado con objeto de permitir que el gas de secado pase a través del espacio interior del contenedor que comprende la muestra.

La figura 2 muestra esquemáticamente un contenedor adecuado para el proceso de acuerdo con la presente invención, con suministro de gas del dispositivo Munters®.

5 Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar la invención:

Ejemplo 1:

10 Se empaacan 50kg de comprimidos recubiertos con película que contienen 20mg de base de BIBW 2992 cada uno, dentro de un contenedor de secado que está equipado con un fondo doble, una entrada de aire y una salida de aire. Los comprimidos son enjuagados en el contenedor con aire seco comprimido, con humedad relativa de no más de 12 % y una temperatura de aproximadamente 20°C, hasta que la actividad de agua de la formulación es menor a 0.15 o el contenido de agua (Karl Fischer) de la formulación es de no más de 4.0 %. Finalmente, después del secado se logró un contenido de agua de 3.7 % (Karl Fischer).

15 Después de 6 meses de almacenamiento en ampollas de Alu/Alu a 40°C/75 % de humedad relativa, se observó un incremento de 1.6 % de producto principal de degradación de API.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo):

20 Sin secado inicial, los comprimidos recubiertos con película que contenían 20 mg de base de BIBW 2992 mostraron un contenido de agua de la formulación de 4.3 %. Después de 6 meses de almacenamiento en ampollas de Alu/Alu a 40°C/75 % de humedad relativa, se detectó un incremento de 2.6 % del producto principal de degradación de API.

25 Ejemplo 3: formas de dosificación que comprenden BIBW 2992 MA₂ (1a) que van a ser secadas usando el proceso de la invención:

En la siguiente sección se describe el procedimiento de manufactura para las formas de dosificación de 1a.

30 Procedimiento para la preparación de productos intermedios compactados, que comprenden 1a.

Se prepara un producto intermedio compactado que comprende 1a en la forma de un polvo, mediante un paso de compactación con rodillos, para aumentar la densidad del material, combinado con por lo menos un paso de cribado adicional para romper la tira o briquetas, opcionalmente en mezcla con un lubricante.

35 La compactación con rodillos puede ser llevada a cabo con

- el API 1a sólo u opcionalmente con

40 - una mezcla previa del API con 0 a 1.0 % de un lubricante en mezclador de caída libre o de volteo, para prevenir una mayor adherencia sobre los rodillos de compactación.

- puede evitarse la adición de un lubricante, si se usa API agitado y se le mantiene bajo agitación cuando se carga dentro del compactador de rodillos.

45 El API o premezcla del API son compactados en un compactador convencional de rodillos

- opcionalmente con alineación horizontal, vertical o de ángulo de 45° de los rodillos de compactación,

50 - los cuales pueden ser suaves o tener forma en su superficie.

La fuerza de compactación puede variar

- entre 1 kN/cm y 20 kN/cm,

55 - preferiblemente entre 2 kN/cm y 10 kN/cm,

a una velocidad de compactación de los rodillos de compactación

60 - entre 1 rpm y 30 rpm,

- preferiblemente entre 1 rpm y 10 rpm,

y un ancho de brecha entre los rodillos de compactación

65 - entre 1 mm y 10 mm

- preferiblemente entre 1 y 5 mm.

El producto intermedio compactado es recibido desde los rodillos de compactación en forma de tiras, los cuales son rotos directamente hasta dar gránulos mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla entre 0.5 mm y 1.6 mm, dando como resultado el producto intermedio compactado, en forma de gránulos. En el segundo paso, a continuación los gránulos son cribados mediante una máquina de cribado, como por ejemplo una máquina de cribado oscilante o cónica o un molino de martillos, con un tamaño de malla de 0.5 a 2.0 mm, preferiblemente aproximadamente 1.0 mm, dando como resultado el producto intermedio compactado en forma de un polvo. Opcionalmente, se ejecuta un segundo paso de cribado, mientras éste debería ser conducido con un tamaño de malla de 0.3 a 0.5 mm, preferiblemente aproximadamente 0.5 mm.

Proceso para la preparación de mezclas de producto intermedio y mezclas finales

Mezclas de producto intermedio:

Cualesquier mezclas de producto intermedio que comprenden 1a en forma de un polvo, son preparadas mediante mezcla del API con vehículo, aglutinante o combinación de ellos, deslizantes, colorantes y saborizantes sólidos en un mezclador de caída libre o de volteo.

Mezclas finales:

Polvos orales:

La mezcla de producto intermedio que comprende 1a en forma de un polvo, es mezclada con vehículos, aglutinantes, deslizantes, colorantes y saborizantes en un mezclador de caída libre o de volteo.

Gránulos orales:

La mezcla de producto intermedio que comprende 1a en forma de un polvo es mezclada con vehículos de relleno, aglutinantes, aglutinantes sólidos, colorantes y saborizantes sólidos, en un mezclador de caída libre o de volteo. La mezcla es compactada en un compactador de rodillos y rota mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla de aproximadamente 2 mm.

Pellas en cápsulas:

La mezcla de producto intermedio que comprende 1a en forma de un polvo es mezclada con polietilenglicol sólido y celulosa microcristalina y extrudida a través de un extrusor calentado. Las pellas son esferonizadas. Después de la esferonización, se empaacan en cápsulas las pellas resultantes, por ejemplo cápsulas de gelatina dura o HPMC.

Comprimidos y comprimidos recubiertos con película:

Se mezcla la mezcla de producto intermedio que comprende 1a en forma de un polvo, con los vehículos de relleno, aglutinantes, deslizantes y agentes de desintegración, en un mezclador de caída libre o de volteo. Finalmente, se añade el lubricante a la mezcla principal y se ejecuta mezcla adicional.

Proceso para la preparación de las formulaciones orales sólidas

Polvos orales:

Se empaca en bolsitas la mezcla de polvo final.

Gránulos orales:

Se empacan en bolsitas los gránulos.

Pellas en cápsulas:

Después de la esferonización, se empaacan en cápsulas las pellas resultantes, por ejemplo cápsulas de gelatina dura o de HPMC.

Comprimidos y comprimidos recubiertos con película:

Se comprime la mezcla final en una prensa de comprimidos adecuada, para producir comprimidos mediante una fuerza de compresión adecuada, para obtener los parámetros de calidad respecto a resistencia o trituración, altura y desintegración del comprimido.

Opcionalmente, los núcleos de comprimido son recubiertos en un sistema de recubrimiento con tambor, mediante una suspensión de recubrimiento, por ejemplo usando recubrimientos de Glatt GC 550/750 o GC 1250.

Tabla 1: Ejemplo de composición de comprimidos sólidos que comprenden 1a

Formulación	% por	A	B	C	D	E
Ingrediente	Comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
1a, no molido (correspondiente a base 1 libre)	16.42	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
Monohidrato de lactosa	68.81	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
Celulosa microcristalina	10.27	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
Crospovidona	2.00	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Sílice coloidal anhidra*	0.50	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
Estearato de magnesio	2.00	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Total	100.00	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

Las formulaciones A, B y C, D y E son comprimidos que pueden ser recubiertos con un recubrimiento de película de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 2: Ejemplo de composición de recubrimientos de película para formulaciones A-E

Recubrimiento para formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Hipromelosa	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
Polietilen glicol 400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
Dióxido de titanio	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
Indigo Carmín aluminum lake	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
Talco	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
Polysorbate 80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--	--	--
Total	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

Ejemplo 4: Contenido de agua/ titulación biamperométrica Karl Fischer

15 Solventes y reactivos

- Solvente: Metanol, anhidro
- Titulante: Hydranal® Composite 1 (*)

20 Procedimiento

Aparato:
Aparato Karl Fischer

25 Jeringa 5.0 mL (Hamilton)

Parámetro:	Titulante	Incremento mínimo de volumen	Desviación de detención
	Composite 1	6 µL	70 (µL/min)

Determinación: se pesan exactamente cuatro comprimidos recubiertos con película, dentro de un vial de inyección de 50 mL, se añaden inmediatamente 25 mL de metanol anhidro y se cerrará el vial directamente de forma hermética con un septum y una tapa de engarce. Después de 3 horas de agitación (equipo automatizado) y aproximadamente 20 horas de tiempo de sedimentación, con una jeringa se retira una alícuota de 4.0 mL y se transfiere a un recipiente de titulación, el cual contiene aproximadamente 30 mL de metanol titulado previamente. Titulación blanco de vial de extracción:

Se añaden 25 mL de metanol anhidro dentro de un vial de inyección de 50 mL (n=2) y se cerrará el vial directamente de forma hermética con un septum y una tapa de engarce. Después de 3 horas de agitación (equipo automatizado) y aproximadamente 20 horas de tiempo de sedimentación, con una jeringa se retira una alícuota de 4.0 mL y se transfiere al recipiente de titulación, el cual contiene aproximadamente 30 mL de metanol titulado previamente.

Preparación de muestra/esquema de determinación	
Número de muestras preparadas separadamente	1

Los comprimidos recubiertos con película deberían ser manipulados abiertos por un tiempo tan breve como sea posible.

El contenido de agua [%] es calculado como sigue:

$$\frac{(a - b) \times F \times 25 \times 100}{WtTS \times 4}$$

a = volumen de solución Karl Fischer requerido para titular la muestra de prueba [mL]

b = promedio de volumen de solución Karl Fischer requerido para la titulación del blanco [mL]

F = factor del titulante [mg de agua/mL]

WtTS = peso de la muestra de prueba [mg]

(*) Hydranal® es una marca comercial registrada de Sigma-Aldrich Biotechnology LP y Sigma-Aldrich Co. Hydranal® Composite 1 es un reactivo de componente individual Karl Fischer libre de piridina, Sigma-Aldrich® producto ID 34827.

Ejemplo 5: contenido de agua/determinación de actividad de agua

Procedimiento

Aparato: por ejemplo Novasina Labmaster a_w

Parámetro:	Temperatura	25°C
	Tiempo de observación a_w	1 min
	Tiempo de observación temp.	1 min

Determinación: Empaque 20 comprimidos (20 mg, 30 mg, o 40 mg) recubiertos con película o 15 comprimidos (50 mg) recubiertos con película dentro de una copa de muestra. Coloque inmediatamente la muestra dentro de la cámara de medición. Cierre el instrumento e inicie la medición con el botón Start/Stop. Cuando el valor a_w se torne "stable", el LED verde alumbra y se despliega el valor a_w .

Preparación de la muestra/esquema de determinación	
Número de determinaciones	1

Los comprimidos recubiertos con película deberían ser manipulados abiertos por el tiempo tan corto como sea posible.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para el secado de comprimidos no recubiertos o recubiertos con película, que comprenden 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW 2992) en la forma de su sal de dimaleato (MA₂) (BIBW 2992 MA₂) como el ingrediente activo, y por lo menos un excipiente adicional, que comprende el secado con un gas que es inerte respecto a los ingredientes de dichos comprimidos a las condiciones de secado y que tiene una humedad relativa (rh) de no más de 15 %, a una temperatura por debajo de 40°C.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gas tiene una humedad relativa de no más de 12 % rh y una temperatura en el intervalo de 20 a 40°C.

3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el gas es gas inerte, aire secado comprimido o aire secado de suministro constante, nitrógeno o dióxido de carbono.

4. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que los comprimidos no recubiertos o recubiertos con película son colocados en un contenedor que tiene una abertura de entrada y una de salida, para el suministro y retiro del gas, y el gas es suministrado como un flujo transversal continuo de aire comprimido seco o mediante un flujo continuo generado por ventiladores.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el gas es suministrado como un flujo transversal continuo de aire comprimido seco con una presión a la salida, de aproximadamente 0.5 a 3 bar.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el gas es suministrado como un flujo continuo generado por ventiladores que suministran una tasa de flujo de aire, bajo condiciones normales de $5.6 \cdot 10^{-3}$ - $277.8 \cdot 10^{-3}$ m³/s (tasa de flujo de aire de 20 - 1000 mcn/h), donde condiciones normales aquí significan una presión de 1013 mbar, una humedad relativa de 0 % y una temperatura de 0°C.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, ejecutado por al menos 8 horas.

8. Un comprimido que comprende 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina en la forma de su sal de dimaleato (MA₂) (BIBW 2992 MA₂) como el ingrediente activo y por lo menos un excipiente adicional, caracterizado por una actividad de agua de no más de 0.17.

9. El comprimido de la reivindicación 8, caracterizado por una actividad de agua de no más de 0.15.

10. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado por una composición seleccionada de la formulación A, B, C, D y E:

Formulación		A	B	C	D	E
Ingrediente	% por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina dimaleato (BIBW 2992 MA ₂), no molida (correspondiente a base BIBW 2992 libre)	16.42	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
Monohidrato de lactosa	68.81	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
Celulosa microcristalina	10.27	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
Crospovidona	2.00	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Sílice coloidal anhidra	0.50	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
Estearato de magnesio	2.00	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Total	100.00	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

bien sea no recubierto o recubierto con un recubrimiento de película caracterizado por las formulaciones A, B, C, D y E por la composición de

ES 2 731 901 T3

Recubrimiento para formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Hipromelosa	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
Polietilenglicol 400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
Dióxido de titanio	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
Indigo carmín aluminum lake	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
Talco	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
Polysorbate 80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--	--	--
Total	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

Figura 1: dispositivo de secado usando aire comprimido

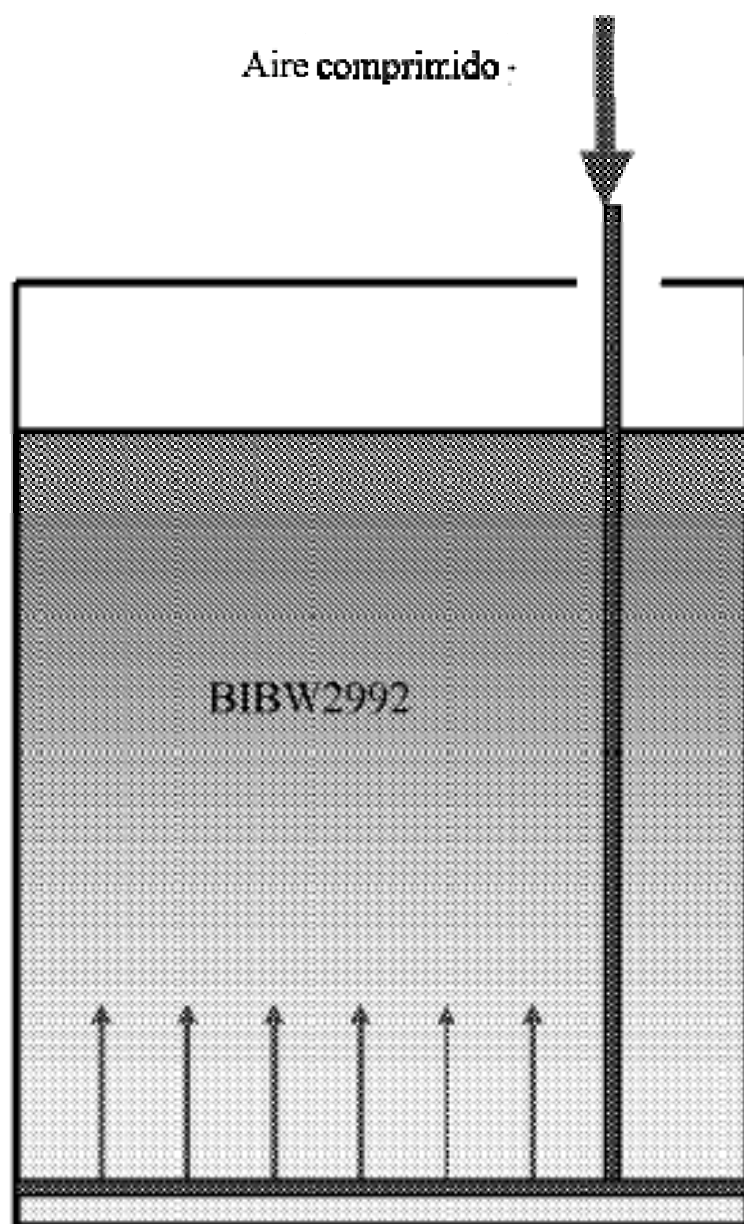


Figura 2: Dispositivo de secado Munters

