(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 792 574**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015** **PCT/IB2015/053966**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181739**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015** **E 15727470 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3148513**

(54) Título: **Formulación de Ceritinib**

(30) Prioridad:

29.05.2014 US 201462004359 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BREULLES, SEBASTIEN y
ENSSLIN, SIMON

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 792 574 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

Formulación de Ceritinib

Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a una nueva composición farmacéutica que comprende Ceritinib. Se refiere, además, a una tableta que comprende Ceritinib y a un procedimiento de preparación de dicha tableta. Además, la divulgación también se refiere al uso de la composición farmacéutica o la tableta.

Antecedentes de la invención

El documento WO2008/073687 A1 describe Ceritinib (también denominado LDK378) como el compuesto 66 en el Ejemplo 7. La fórmula química de Ceritinib ee 5-cloro-N^2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N^4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina.

Ceritinib es un inhibidor de la linfoma quinasa anaplásica (ALK). ALK es miembro de la superfamilia de receptores de insulina de los receptores de tirosina quinasas. Las alteraciones genéticas de ALK han sido implicadas en la oncogénesis en tumores hematopoyéticos y no hematopoyéticos. Se ha encontrado que el gen está reordenado, mutado o amplificado en una serie de tumores, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Ceritinib ha sido aprobado por la FDA de EE. UU. como Zykadia® para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico positivo de linfoma quinasa anaplásica (ALK) quienes han progresado o son intolerantes al crizotinib. La dosis aprobada es una dosis diaria de 750 mg administrada por vía oral, con una posible reducción de la dosis en incremento(s) de 150 mg a 600 mg y 450 mg según sea necesario. La dosis mínima de tratamiento es de 300 mg. La forma de dosificación aprobada es una cápsula de tamaño 00 que contiene una dosis de 150 mg de Ceritinib.

Sumario de la invención

Ceritinib es un compuesto difícil de formular. En agua, exhibe una solubilidad de solo 0,02 mg/mL (a 25°C) y junto con su baja permeabilidad, de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica, califica para un compuesto de clase IV. Además, las características físicas de Ceritinib provocan adherencia a la cara del troquel y adherencia al logo o dibujo del troquel durante la formación de comprimidos o la encapsulación del fármaco y lo hacen poco compresible. Además, el fármaco se administra a una dosis alta de 750 mg , lo que requeriría que un paciente tome diariamente hasta 5 unidades de 150 mg. Si la dosis se ha de incrementar en una forma de dosificación respectiva, el aumento de la carga del fármaco afecta, en general, negativamente a la compresibilidad de un comprimido. La naturaleza pegajosa de Ceritinib provoca una alta carga del fármaco para influir, además, negativamente en la fabricación de comprimidos debido a la adherencia a la cara del punzón y adherencia al logo o dibujo del punzón potenciadas.

Sorprendentemente, se descubrió que se puede lograr una alta carga del fármaco de más del 40 por ciento en peso, preferiblemente más del 45% en peso, más preferiblemente más del 50% en peso, particularmente el 60% en peso de Ceritinib en un comprimido utilizando un proceso de granulación en húmedo adaptado específicamente, en donde únicamente el ingrediente farmacéuticamente activo Ceritinib se granula con un aglutinante. Dicho proceso de granulación en húmedo también conduce a una alta compresibilidad y a una reducción o incluso a la ausencia de adherencia a la cara del punzón y adherencia al logo o dibujo del punzón durante la fabricación. Este último puede mejorarse aún más añadiendo la cantidad correcta de un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio. El comprimido obtenido empleando el proceso descrito presenta una dureza adecuada y una friabilidad reducida.

También es importante la alta carga del fármaco de la composición farmacéutica que se puede alcanzar. Por ejemplo, el comprimido puede comprender, por ejemplo, 70 % en peso de la sustancia farmacológica. Por lo tanto, el comprimido puede tener un tamaño aceptable que sea más conveniente para que los pacientes se lo traguen, incluso si contienen dosis de hasta 375 mg o más. En comparación con la cápsula, los perfiles de disolución in vitro predicen que el comprimido también se puede comportar *in vivo* de manera comparable a una cápsula. Se espera que la aceptación de tomar la nueva formulación mejore mucho en comparación con el de una cápsula dada la alta dosis diaria que debe administrarse y al tamaño inconveniente de una cápsula.

Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende al menos 150 mg y hasta 750 mg de Ceritinib y más de 40 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total de la composición farmacéutica. Además, la divulgación proporciona un comprimido que comprende Ceritinib, obtenible al preparar gránulos que consisten en, o que consisten sustancialmente en Ceritinib y un aglutinante de polivinilpirrolidona por granulación en húmedo, mezclar los gránulos con al menos un excipiente farmacéutico para obtener una mezcla, y comprimiendo la mezcla en el comprimido.

La composición farmacéutica y el comprimido de acuerdo con la presente divulgación pueden utilizarse como una medicina. Otro aspecto de la divulgación es un procedimiento de preparar un comprimido que comprende Ceritinib, en el que el procedimiento comprende la granulación en húmedo de Ceritinib y un aglutinante polivinilpirrolidona , y una etapa de compresión.

Los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referencias similares en el contexto de la descripción de la divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en esta memoria o claramente se contradigan por el contexto. En los casos en los que se utiliza la forma en plural para compuestos, pacientes, cánceres y similares, se entiende que también significa un único compuesto, paciente o similar.

La expresión "que comprende" se utiliza en esta memoria en su sentido abierto y no limitante, a menos que se indique lo contrario. En una realización más limitada, "que comprende" puede reemplazarse por "que consiste en", que ya no es en su sentido abierto. En una versión más limitada, puede incluir solo características, etapas o valores tal como se enumeran en la realización respectiva.

La expresión "alta carga del fármaco" designa más del 40 y hasta el 70 por ciento en peso de Ceritinib, basado en el peso total de una composición o un núcleo de forma de dosificación, p. ej., de un comprimido no recubierto. En una realización, designa 50 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total de una composición o un núcleo de forma de dosificación, o al menos 55 y hasta 65 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total de una composición o un núcleo de forma de dosificación. En una realización, la "alta carga del fármaco" se utiliza para dar a entender aproximadamente 60 por ciento en peso, específicamente 60 por ciento en peso del fármaco basado en el peso total de una composición o un núcleo de forma de dosificación. De manera similar, todas las porciones en peso descritas en esta memoria se calculan en base al peso total de una composición o un núcleo de forma de dosificación, p. ej., un comprimido no recubierto. Cualquier aumento de peso debido al recubrimiento no se incluye en el peso total. La masa de Ceritinib en un comprimido es de entre 150 mg y 750 mg. Dosis específicas de Ceritinib en formulaciones farmacéuticas de alta carga del fármacos son, respectiva e independientemente entre sí, 150 mg, 300 mg y 375 mg de Ceritinib.

El término "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, comprende un tratamiento que mitiga, reduce o alivia al menos un síntoma en un sujeto, aumentando la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general, extendiendo la duración de la respuesta o retrasando la progresión de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno tal como el cáncer. En el sentido de la presente divulgación, el término " tratamiento" también designa detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad en un paciente, p. ej., un mamífero , particularmente el paciente es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente terapéutico es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable sobre los signos y síntomas clínicamente observables del trastorno tratado con el agente terapéutico, es decir, Ceritinib. Cuando la formulación se administra a un paciente que la necesita, la cantidad terapéuticamente efectiva se administrará a un paciente que la necesite.

Figuras

Figura 1 La figura muestra la dureza del comprimido frente a la fuerza de compresión aplicada de las composiciones descritas en los ejemplos 3B a 6.

Figura 2 Perfil de disolución (pH 1) de un comprimido descrito en los Ejemplos 10 y 11 frente a la formulación de cápsula (Zykadia®).

Figura 3 Perfil de disolución (pH 2) de un comprimido descrito en los Ejemplos 10, 11 y 12 frente a la formulación de cápsula (Zykadia®).

Figura 4 Perfil de disolución (pH 4,5) de un comprimido descrito en los Ejemplos 10 y 11 frente a la formulación de cápsula (Zykadia®).

Figura 5 Perfil de disolución (pH 6,8) de un comprimido descrito en los Ejemplos 10 y 11 frente a la formulación de cápsula (Zykadia®).

Descripción detallada de la invención

Se encontró que un comprimido que comprende una alta carga del fármaco de Ceritinib con suficiente dureza del comprimido y sin adherirse a la cara del punzón/adherirse al logo o dibujo del punzón durante la fabricación solo puede fabricarse por granulación en húmedo . La compresión directa y la compactación por rodillo no proporcionaron

resultados satisfactorios. Se enfrentó al problema de que mediante el uso de compresión directa y compactación por rodillo, y en menor medida, una formulación de granulación en húmedo "estándar", en que se mezclan sustancialmente todos los excipientes junto con un ingrediente farmacéuticamente activo y se granulan juntos en húmedo, las propiedades físicas de la mezcla final mostraron una ventana de compresibilidad muy estrecha y condujeron a comprimidos con propiedades de cohesión muy pobres, malos resultados de friabilidad y aún pegado y cubierta en ambas superficies. Por otro lado, la granulación en húmedo de Ceritinib solo con un aglutinante fue fácil de procesar y proporcionó una composición farmacéutica con una compresibilidad significativamente mejorada y sin adherencia a la cara del punzón y dio como resultado comprimidos con friabilidad reducida. Se obtuvo fácilmente una composición farmacéutica que comprende más de 40 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib, basado en el peso total de la composición farmacéutica, o el porcentaje en peso de Ceritinib, basado en el peso total de la composición farmacéutica. También se pueden preparar otras cargas del fármaco, tales como al menos 45 y hasta 70, 50 y hasta 70, al menos 55 y hasta 65, o particularmente 60 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total de la composición farmacéutica. Cuando se calcula el contenido de Ceritinib en función del peso total de una composición farmacéutica, que es una cápsula, el peso de la cubierta de la cápsula se incluye en el peso total de la composición farmacéutica. En el caso de que la composición farmacéutica sea una comprimido recubierto, solo se debe tener en cuenta el núcleo del comprimido, es decir, el peso total de la composición farmacéutica es el comprimido no recubierto.

Específicamente, la sustancia farmacológica de Ceritinib se granula en húmedo con un aglutinante que es polivinilpirrolidona y se añade a la sustancia farmacológica en un estado disuelto (p. ej., en una solución acuosa). La granulación en húmedo se puede realizar utilizando un granulador estándar de alto cizallamiento para formar gránulos húmedos de fármacos. Los disolventes utilizados para la granulación en húmedo pueden ser, por ejemplo, agua o alcoholes con bajo contenido en alquilo, tal como etanol, propanol, isopropanol, éteres o mezclas de los mismos. Los gránulos húmedos que comprenden Ceritinib y el aglutinante se secan posteriormente. El material puede secarse utilizando, por ejemplo, un secador de lecho fluido. Separar sustancialmente todo el líquido de granulación puede ser ventajoso en términos de reducir la adherencia innecesaria de la masa de granulación debido al líquido de granulación restante. Los gránulos obtenidos también se pueden calibrar, lo que se puede lograr mediante un método de tamizado o similar, por ejemplo, utilizando un tamiz oscilante.

Al utilizar el proceso de granulación en húmedo para granular Ceritinib con principalmente el aglutinante, la compresibilidad y la adherencia mejoran enormemente. El aglutinante es povidona. Seleccionando específicamente Povidona como aglutinante, se puede mejorar adicionalmente la friabilidad del comprimido final.

Las características globales de la composición farmacéutica se potencian adicionalmente, si los gránulos del aglutinante del fár maco forman una fase interna, y adicionales excipientes farmacéuticamente aceptables se añaden a la mezcla como una fase externa. De esta manera, la pegajosidad de la composición puede reducirse adicionalmente. La composición puede contener excipientes farmacéuticos adicionales, que pueden estar en la fase externa o en cualquier otro lugar, y pueden ser excipientes farmacéuticamente aceptables tales como carga, desintegrante, deslizante y/o lubricante, o una mezcla de los mismos. También se pueden añadir excipientes adicionales, tales como antioxidantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos. La composición puede comprender uno o más cargas, por ejemplo una celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa (anhidra, monohidrato), almidón, manitol, sorbitol, fosfato de calcio (dibásico anhidro, hidrato dibásico, tribásico), isomalt, sacarosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución; uno o más disgregantes, por ejemplo croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, celulosa en polvo; más aglutinante s , como por ejemplo, almidón, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropil celulosa, hidroxi etil celulosa, povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolividona), gelatina, polimetacrilatos; uno o más deslizantes, por ejemplo, sílice, sílice coloidal, talco, sílice coloidal hidrofóbica, silicato de magnesio; o uno o más lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoglicérido de ácido graso, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, éster esteárico palmito de glicerilo, o polioxietilenglicol; o mezclas de los mismos. Se pueden añadir en forma de polvo, como gránulos granulados por separado, o disueltos en un fluido, que luego se puede separar sustancialmente mediante el secado durante todo el proceso, o se pueden añadir después de pasar por el proceso de fabricación de briquetas o golpeteo, y opcionalmente tamizado. Excipiente "en forma de polvo seco" o "excipiente seco" significa en esta memoria que un excipiente está sustancialmente libre de agua o humedad, preferiblemente el excipiente está seco. El uso de solo excipientes secos en la fase externa normalmente no empeora el problema de adherencia a la cara del punzón y adherencia al logo o dibujo del punzón, e incluso puede mejorarlo.

Algunos excipientes pueden actuar como aglutinantes, cargas y/o desintegrantes, dependiendo de su contenido en la mezcla, los excipientes coexistentes y cómo y cuándo se formulan en la formulación. Está completamente dentro del ámbito de un tecnólogo farmacéutico comprender el papel de un excipiente farmacéutico en la composición. Podrá evaluar el papel del excipiente en la composición farmacéutica o la forma de dosificación en función de las características que desee lograr, tal como el volumen, la dureza, el perfil de disolución, etc. , de una composición farmacéutica o una forma de dosificación. La fase externa que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se mezcla con la fase interna (granulado) utilizando, p. ej., un mezclador de caída libre. En una realización,

la fase externa comprende celulosa microcristalina como carga, hidroxipropil celulosa de baja sustitución como aglutinante seco y croscarmelosa sódica como desintegrante. La formulación también puede contener un deslizante, lo más preferiblemente dióxido de silicio coloidal.

Añadir hidroxipropil celulosa de baja sustitución en la fase externa ayuda, además, a reducir la friabilidad de los comprimidos obtenidos de la composición farmacéutica . El contenido de hidroxipropil celulosa de baja sustitución en la fase externa puede ser de alrededor del 5 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica. La hidroxipropil celulosa de baja sustitución difiere de la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC, hipromelosa) o incluso de la hidroxipropil celulosa simple (HPC). Los dos últimos polímeros son hidrosolubles y pueden utilizarse como aglutinantes para la granulación, en cuyo caso normalmente se disuelven en el líquido de granulación. Como alternativa, simplemente se añaden a la masa en forma de polvo y disuelven y entrelazan la mezcla de granulación durante el proceso de granulación. Por otro lado, la hidroxipropil celulosa de baja sustitución es mucho menos hidrosoluble. La friabilidad se puede medir mediante un ensayo de friabilidad tal como se describe en la 8ª Edición de la Farmacopea Europea (versión 8.1) utilizando el aparato de la friabilidad de comprimidos. Se mide la friabilidad de los núcleos de comprimidos no recubiertos, ya que los comprimidos recubiertos normalmente no muestran friabilidad alguna. Generalmente, el método mide la pérdida de peso de las comprimidos después de aplicarles estrés mecánico. Un tambor de medidas predefinidas se hace girar 100 veces con 10 comprimidos (dependiendo de la masa del comprimido) que se han desempolvado cuidadosamente y se han pesado con precisión antes del ensayo. Después de las rotaciones, los comprimidos se limpian de polvo suelto y se pesan nuevamente. La pérdida máxima de masa no superior al 1% se considera aceptable. El ensayo prescrito para la friabilidad de comprimidos no recubiertos de la Ph. Eu. Ed. 8 (8.1) define detalles adicionales.

A la composición farmacéutica se puede añadir un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, para contrarrestar adicionalmente la adherencia de la mezcla. La cantidad de lubricante en la composición farmacéutica puede ser al menos 0,5 y hasta 3 por ciento en peso, preferiblemente al menos 1 y hasta 2 por ciento en peso, particularmente 1,5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. El lubricante es preferiblemente estearato de magnesio. En una alternativa, en lugar de aumentar la cantidad del lubricante a la composición farmacéutica, éste puede ser rociado y se deposita sobre las superficies de contacto con el material de útiles de prensado, p. ej., punzones y/o troqueles de la máquina formadora de comprimidos antes de la compresión. La cantidad de lubricante afecta a la compresibilidad , dureza, friabilidad y perfil de disolución de la forma de dosificación final, es decir, el comprimido. . Cuanto mayor sea la cantidad de lubricante, menor será la compresibilidad y la dureza, pero la friabilidad aumenta. El lubricante reduce la adherencia de la mezcla, pero no influye en la disolución en la medida en que cambiaría la bioequivalencia siga siendo la misma.

La composición farmacéutica se procesa después para preparar una forma de dosificación final - un comprimido. Esto se puede lograr comprimiendo la mezcla final, por ejemplo, en una prensa rotatoria para comprimidos. Se pueden preparar comprimidos de diferentes formas (redonda, ovalada u otra forma adecuada). La formulación farmacéutica o el comprimido pueden tener capas y recubrimientos adicionales. Un posible recubrimiento puede ser, por ejemplo, un recubrimiento de color. La forma, la masa final y la carga del fármaco dictaminan la concentración de la dosis del comprimido. El comprimido puede contener, por ejemplo, una dosis de 150 mg de Ceritinib. Dada la alta carga del fármaco, el comprimido de la presente divulgación puede contener al menos 150 y hasta 750 mg, preferiblemente es al menos 300 mg y hasta 375 mg. El comprimido puede tener 300 mg de Ceritinib. En una realización específica, que se prefiere, la dosis de Ceritinib en el comprimido es de 375 mg. El aumento de la dosis en una sola forma de dosificación unitaria reduce la carga diaria de la píldora en comparación con el régimen de dosificación de formulación de cápsula aprobado.

En una realización, el comprimido de 150 mg de resistencia tiene una dureza de al menos 45 N, pero preferiblemente tiene al menos 50 N. Los comprimidos que muestran una dureza de entre 50 y 82 N, preferiblemente entre 58 y 72 N, lo más preferiblemente entre 64 y 71 N, medido por el probador de dureza de comprimidos tal como se describe en la Farmacopea Europea Ed. 8 (versión 8.1 en el capítulo 2.9.8 titulado Resistencia al aplastamiento de los comprimidos. En resumen, los comprimidos se colocan entre las mordazas del aparato. Las mordazas se mueven una hacia la otra y aplastan el comprimido. El aparato registra la fuerza necesaria para aplastar el comprimido con una precisión de 1 Newton (1 N). Para comprimidos que comprenden más de 300 mg de Ceritinib, p. ej., 300 mg o 375 mg, se desea una dureza de 100 N o más, preferiblemente una dureza de 150 N o más. La dureza del comprimido no crece indefinidamente, pero normalmente aumenta hasta una cierta meseta, y ya no aumenta más con una fuerza de compresión incrementada. La dureza y el contenido del lubricante, p. ej., estearato de magnesio, están vinculados al perfil de disolución. La composición de la presente divulgación puede lograr un perfil de disolución comparable de las cápsulas aprobadas por la FDA. Por lo tanto, se espera que la presente composición pueda lograr al menos el mismo efecto terapéutico que las cápsulas actualmente aprobadas de Ceritinib.

El comprimido que comprende Ceritinib se puede preparar por granulación en húmedo. En particular el procedimiento de preparación del comprimido comprende las etapas de: a) preparar gránulos que consisten en o consisten sustancialmente en Ceritinib y polivinilpirrolidona por granulación en húmedo, b) mezclar los gránulos con al menos otro excipiente farmacéutico para obtener una mezcla, y c) comprimir la mezcla para formar el comprimido. Sin

embargo, todos los excipientes pueden granularse en húmedo con el activo y comprimirse para formar el comprimido. Las etapas a), b) y c) del procedimiento pueden emplearse tal como se describió arriba. La mezcladura en la etapa b) puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier líquido de granulación, de modo que la mezcla obtenida esté sustancialmente seca. Esto puede ayudar a reducir el problema de la adherencia a la cara del punzón y adherencia al logo o dibujo del punzón de Ceritinib. El procedimiento puede comprender, además, las etapas de calibrar el tamaño de los gránulos, depositar un lubricante sobre las superficies de una herramienta de prensado, en particular los punzones de la máquina de formación de comprimidos y/o el recubrimiento de un comprimido. La calibración del tamaño de gránulo se puede lograr tamizando. Las partículas extrafinas y los gránulos voluminosos se pueden separar para mejorar la fluidez de los gránulos a granel. El recubrimiento puede ser un recubrimiento con película y puede obtenerse rociando la solución o una suspensión de un polímero de recubrimiento sobre los núcleos de los comprimidos. Opcionalmente, la solución o suspensión de recubrimiento comprende excipientes adicionales tales como un colorante o plastificante. El recubrimiento puede tener lugar, por ejemplo, en un tambor de recubrimiento o en un aparato Wurster.

El procedimiento es adecuado para preparar comprimidos que comprenden al menos 150 y hasta 750 mg de Ceritinib. Preferiblemente, la dosis de Ceritinib es de al menos 150 mg y hasta 375 mg , incluidos 300 mg. En una realización, la dosis de Ceritinib es de 150 mg . En otra realización preferida, la dosis es de 375 mg. En otra realización, la dosis es de 300 mg. El estearato de magnesio mejora la capacidad de procesamiento y se puede añadir a la mezcla farmacéutica para formar comprimidos en al menos 0,5 y hasta 3 por ciento en peso basado en el peso total de la mezcla, al menos 1 y hasta 2 por ciento en peso, preferiblemente al menos 1,3 y hasta 1,7 por ciento en peso, particularmente 1,5 por ciento en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de la mezcla. El procedimiento es adecuado para producir comprimidos con una alta carga del fármaco. Se pueden preparar comprimidos con incluso 70 por ciento en peso de ingrediente activo. También se pueden obtener fácilmente otros intervalos de porcentaje del componente activo, por ejemplo, el comprimido con al menos 40 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib, preferiblemente al menos 45 o 50 y hasta 70 por ciento en peso, más preferiblemente al menos 55 y hasta 65 por ciento en peso, particularmente 60 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total del comprimido no recubierto. Cuando se añade la cantidad apropiada de un lubricante, p. ej., estearato de magnesio, el procedimiento conduce a una comprimido con una dureza de al menos 45 N para un comprimido que comprende al menos 150 mg de Ceritinib y menos de 300 mg. La dureza de dicho comprimido puede estar entre 50 y 82 N, preferiblemente entre 58 y 72 N, lo más preferiblemente está entre 64 y 71 N. Comprimidos con dosis mayores, p. ej., con dosis de 300 mg o más, p. ej., hasta 750 mg, particularmente 375 mg, deben tener una dureza de 100 N o más preferiblemente de 150 N o más.

La composición farmacéutica o el comprimido de acuerdo con la presente divulgación pueden utilizarse como una medicina. Ceritinib está principalmente indicado para el tratamiento de pacientes con una enfermedad proliferativa. La enfermedad proliferativa de acuerdo con la presente divulgación puede ser cáncer. El cáncer incluye cáncer de pulmón. En una realización, la enfermedad proliferativa es un cáncer de pulmón de células no pequeñas, particularmente lo es. El descriptor ALK-positivo se refiere a que el linfoma quinasa anaplásico (ALK) está mutado de una manera que conduce a la activación o a una mayor actividad de ALK en comparación con la actividad de ALK de tipo salvaje o ALK en un control saludable. La composición farmacéutica o el comprimido se pueden utilizar para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo, en donde el cáncer ha progresado o es intolerante a crizotinib. De la misma manera, la composición farmacéutica o el comprimido se pueden utilizar para la fabricación del medicamento, particularmente para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Igualmente, Ceritinib para uso en el método de tratar un paciente que necesita Ceritinib, el método que comprende administrar la composición farmacéutica o el comprimido de acuerdo con la presente divulgación también se contempla en esta memoria.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la divulgación arriba descrita; sin embargo, no tienen la intención de limitar el alcance de la divulgación de ninguna manera. Los efectos beneficiosos del Ceritinib para uso en el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, o el Ceritinib para uso en los métodos descritos en esta memoria también pueden determinarse mediante otros modelos de ensayo conocidos como tales por la persona experta en la técnica pertinente.

Todos los experimentos descritos a continuación se realizaron utilizando el siguiente laboratorio o equipo de fabricación:

Granulador: Mezclador de alto cizallamiento impulsado por la parte superior o inferior.

Tamiz: Tamiz manual, molino de tamiz oscilante y rotatorio

Secado: Secadores de lecho fluidizado

Máquina de formación de comprimidos: Simulador de compactación / máquina de formación de comprimidos excéntrica, máquina de formación de comprimidos rotatoria

Compactador de rodillos: Diseño de rodillo en voladizo y presenta un sistema de tornillo de alimentación vertical ahusado

Tambor de recubrimiento con película: Recubridor de tambor perforado

Aparato de disolución: Aparato de disolución USP II

Ejemplos 1 a 3A: Tecnología de formulación apropiada (ejemplos de referencia)

Se determinó durante los trabajos previos de formulación que todas las formulaciones ensayadas mostraron problemas de adherencia a la cara del punzón muy significativos durante una etapa de formación de comprimidos. El problema de adherencia a la cara del punzón estaba ocurriendo en los tres procesos de fabricación comunes testados para comprimidos, ya sea mezcladura/compresión directa, compactación/compresión con rodillos o granulación/compresión en húmedo. Sin embargo, el problema de la adherencia a la cara del punzón se redujo significativamente mediante la granulación en húmedo. Además, el enfoque de granulación en húmedo permitía cargar la más alta cantidad de fármaco. La compactación con rodillos y la compresión directa no dieron como resultado un comprimido adecuado o un procedimiento de fabricación aceptable, lo que condujo a la conclusión de que estas tecnologías no podían seleccionarse.

Para la compresión directa (ejemplo 1) se mezclaron todos los excipientes listados, excepto el estearato de magnesio, luego se añadió estearato de Mg y la mezcla se combinó nuevamente y se comprimió.

El enfoque de la compactación con rodillos (granulación en seco) que se muestra en el Ejemplo 2 se llevó a cabo mezclando sustancia de fármaco LDK378, manitol y una porción de celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal y estearato de Mg como la fase interna y se compactó rn seco, mientras que se añadió otra parte de celulosa microcristalina , crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de Mg como fase extra-granular, se mezcló con los gránulos y se comprimió.

La granulación en húmedo (Ejemplo 3) se realizó utilizando la sustancia farmacológica LDK378, manitol, hipromelosa y una porción de celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio como fase interna, mientras que se utiliza el resto de celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio junto con dióxido de silicio coloidal y estearato de Mg como una fase extra-granular.

Tabla 1 **comprimidos de LDK378 – dosis de 150 mg**

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 1 (Compresión directa)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 2 (Compactación con rodillos)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 3A (Granulación en húmedo)** Cantidad [%] por comprimido
Sustancia farmacológica LDK378	40,0	40,0	60,0
Celulosa, Microcristalina	40,0	40,0	13,0
Manitol	-	10,0	15,0
Hipromelosa	-	-	4,0
Hidroxipropil Celulosa, Baja sustitución	9,5	-	-
Almidón Glicolato de Sodio	8,0	-	-
Croscarmelosa Sódica	-	-	6,0
Crospovidona	-	8,0	-
Dióxido de Silicio Coloidal	1,0	0,5	0,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5
Agua (para granulación)	-	-	c.s.
Forma/ dimensión del comprimido	**No es posible comprimir**	Ronda, 11 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro
Peso del comprimido [mg]		375	250

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 1** **(Compresión directa)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 2** **(Compactación con rodillos)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 3A** **(Granulación en húmedo)** Cantidad [%] por comprimido
Observación		**Adherencia al logo o dibujo del punzón y adherencia a la cara del punzón muy fuertes**	**Ligera tendencia a la adherencia al logo o dibujo del punzón y adherencia a la cara del punzón**

Se llegó a la conclusión de que el comprimido que comprende al menos 40% en peso de Ceritinib puede solamente prepararse por granulación en húmedo, seguida de compresión.

Ejemplos 3B a 6: Aglutinante apropiado (los ejemplos 3B, 4 y 5 son ejemplos de referencia)

En una etapa de desarrollo adicional, se determinó el impacto de la elección de un aglutinante para una fase de granulación en húmedo. La hipromelosa y la povidona se seleccionaron para testar varios tipos de aglutinantes (aglutinantes a base de almidón, aglutinantes a base de povidona, aglutinantes a base de copovidona, aglutinantes a base de hipromelosa, aglutinantes a base de hidroxipropil celulosa y aglutinantes a base de hidroxietil celulosa) (véanse los Ejemplos 4 y 5 en la Tabla 2). Se puede añadir un aglutinante para la granulación en húmedo, ya sea en estado seco a la mezcla de granulación (fase granular) antes de que la granulación en húmedo se realice con agua o el aglutinante se puede disolver, p. ej., en agua para formar un líquido de granulación, que luego se utiliza para realizar la granulación en húmedo de la mezcla de granulación. La mezcla de granulación puede consistir en una sustancia farmacológica y varios excipientes (p. ej., carga, desintegrante y/u otros excipientes) que se granulan junto con el aglutinante empleado (Ejemplos 4 y 5). Sin embargo, se adoptó un enfoque específicamente modificado, por el cual solo el fármaco y el aglutinante se granularon en húmedo y representan una fase interna, mientras que el resto de los excipientes farmacéuticos se añadió luego como una fase externa (Ejemplo 6). En este nuevo procedimiento de granulación, solo la sustancia farmacológica (sin cualquier excipiente adicional se granuló utilizando povidona disuelta como el aglutinante. Los gránulos de sustancia farmacológica obtenidos se mezclaron con la fase externa y se comprimieron para formar comprimidos.

Comprimidos de dosis de 150 mg

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 3B** **(Granulación en húmedo estándar, hipromelosa añadida en seco)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 4 - granulación en húmedo** **(aglutinante hipromelosa, añadida disuelta)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 5 - granulación en húmedo** **(aglutinante povidona, añadida disuelta)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 6 - granulación en húmedo** **(aglutinante povidona, añadida disuelta, añadida solo a sustancia farmacológica)** Cantidad [%] por comprimido
LDK378	70,0	60,0	60,0	60,0
Povidona	-	-	4,0	4,0
Hipromelosa	4,0	4,0	-	-
Celulosa, Microcristalina	13,0	13,0	13,0	13,0
Manitol	5,0	15,0	15,0	15,0
Croscarmelosa Sódica	6,0	6,0	6,0	6,0
Dióxido de Silicio Coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5
Agua (para granulación)	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Forma/ dimensión del comprimido	Ronda, 9 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro

Peso del comprimido [mg]	250	250	250	250
Dureza del comprimido	< 45 N (a una fuerza de 29 kN)	< 50N (a una fuerza de 25 kN)	aprox. 50 N (a una fuerza de 25 kN)	aprox. 70N (a una fuerza de 20 kN)
Friabilidad del comprimido	1,3%	1,2%	0,9%	0,5%
Observación	**Compresibilidad insuficiente,** **sin adherencia a la cara del punzón**	**Compresibilidad insuficiente,** **sin adherencia a la cara del punzón**	**Compresibilidad aún insuficiente,** **sin adherencia a la cara del punzón, friabilidad mejorada**	**Compresibilidad significativamente mejorada, sin adherencia a la cara del punzón, friabilidad mejorada**

Tabla 2 **comprimidos de LDK378 – dosis de 150 mg**

La elección del tipo de aglutinante no mejoró significativamente la compresibilidad. Sin embargo, la povidona mejoró la friabilidad. Se logró una mejora significativa de la compresibilidad por granulación directa de la sustancia farmacológica LDK378 con povidona disuelta. Después del secado de los gránulos húmedos, todos los otros excipientes se añadieron como la fase externa y se comprimieron para formar comprimidos. La dureza de la comprimido durante la compresión mejoró significativamente, aunque se utilizó una fuerza de compresión similar o inferior, lo cual fue una mejora inesperada. Esta buena compresibilidad de los comprimidos recubiertos con película LDK378 se logró utilizando la nueva técnica de granulación, en la que únicamente se granularon la sustancia farmacológica y la povidona como aglutinante. Las comprimidos se desintegraron en el espacio de 15 minutos, lo que cumple con el requisito de comprimidos de liberación inmediata.

Además, se demostró la compresibilidad superior, la cual se puede observar trazando la dureza del comprimido frente a la fuerza de compresión aplicada (**Fig. 1**)..

Ejemplos 7 a 9: Excipientes para una fase externa mejorada

Los comprimidos se prepararon por el procedimiento de granulación en húmedo específica equiparable a la del Ejemplo 6. Manitol de carga soluble en la fase externa fue reemplazado por una mayor cantidad de celulosa microcristalina y un aglutinante seco adicional se añadió a la fase externa. Se evaluaron dos aglutinantes secos diferentes, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y copovidona a una concentración del 5% en la fase externa (véanse los Ejemplos 8 y 9). La friabilidad fue desde 0,65% a 0,11% cuando se utiliza hidroxipropil celulosa de baja sustitución. En general, estas actividades de desarrollo de formulaciones condujeron a una reducción de la friabilidad del comprimido y a un incremento adicional de la compresibilidad.

Tabla 3 **comprimidos de LDK378 – dosis de 150 mg; WG - granulación en húmedo**

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 7** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 8** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 9** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido
LDK378*	60,0	60,0	60,0
Povidona*	4,0	4,0	4,0
Celulosa, Microcristalina	20,0	25,0	25,0
Manitol	10,0	-	-
Croscarmelosa Sódica	4,0	4,0	4,0
Copovidona	-	-	5,0
Hidroxipropil Celulosa Baja sustitución	-	5,0	-
Dióxido de Silicio Coloidal	0,5	0,5	0,5

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 7** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 8** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 9** **(WG – 60% DL, nueva granulación)** Cantidad [%] por comprimido
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5
Agua (para granulación)	c.s.	c.s.	c.s.
Forma/ dimensión del comprimido	Ronda, 9 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro	Ronda, 9 mm de diámetro
Peso del comprimido [mg]	250	250	250
Dureza del comprimido	aprox. 75N (a una fuerza de 21kN)	aprox. 78N (a una fuerza de 17kN)	aprox. 82N (a una fuerza de 17kN)
Friabilidad	0,7%	0,1%	0,5%
Conclusión	**Compresibilidad suficiente, sin adherencia a la cara del punzón**	**Compresibilidad suficiente, sin adherencia a la cara del punzón, friabilidad minimizada**	**Compresibilidad suficiente, sin adherencia a la cara del punzón, friabilidad reducida**

* LDK378 (Ceritinib) y povidona se granularon solos, y posteriormente se mezclaron con los excipientes restantes (fase externa).

Ejemplos 10 a 12: Contenido de lubricante

Los comprimidos se prepararon mediante el proceso de granulación en húmedo específico equiparable al Ejemplo 6, con solo Ceritinib (LDK378) y el aglutinante se granuló y formó la fase interna. Se observó la naturaleza pegajosa de la sustancia farmacológica LDK378. Los ensayos sobre compresión directa y compactación con rodillos (véanse los Ejemplos 1 y 2) fallaron debido a una fuerte adherencia a la cara del punzón durante la fabricación. Solamente mediante la implementación de la tecnología de granulación en húmedo, la tendencia a la adherencia a la cara del punzón se redujo al mínimo (véanse los Ejemplos 3A y 3B). La implementación de la nueva tecnología de granulación, mediante la cual la sustancia farmacológica se granula directamente con un aglutinante para formar la fase interna de los gránulos, redujo aún más la pegajosidad observada al mínimo. Sin embargo, la cantidad de lubricante puede reducir adicionalmente la pegajosidad durante la compresión.

Tabla 4 **comprimidos de LDK378 – 150 mg**

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 10** **(WG – 60% DL, 1,0% lubricante)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 11** **(WG – 60% DL, 1,3% lubricante)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 12** **(WG – 60% DL, 1,5% lubricante)** Cantidad [%] por comprimido
Sustancia farmacológica LDK378	60,0	60,0	60,0
Povidona	4,0	3,0	4,0
Celulosa, Microcristalina	23,5	24,2	23,0
Croscarmelosa Sódica	6,0	5,0	6,0
Hidroxipropil Celulosa Baja sustitución	5,0	6,0	5,0

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 10** **(WG – 60% DL, 1,0% lubricante)**		**Ejemplo 11** **(WG – 60% DL, 1,3% lubricante)**		**Ejemplo 12** **(WG – 60% DL, 1,5% lubricante)**	
	Cantidad [%] por comprimido		Cantidad [%] por comprimido		Cantidad [%] por comprimido	
Dióxido de Silicio Coloidal	0,5		0,5		0,5	
Estearato de magnesio	1,0		1,3		1,5	
Agua (para granulación)	c.s.		c.s.		c.s.	
Forma/ dimensión del comprimido	Ronda, 9 mm de diámetro		Ronda, 9 mm de diámetro		Ronda, 9 mm de diámetro	
Peso del comprimido [mg]	250		250		250	
Dureza del comprimido	70 N	69 N	64 N	67 N	58N	72N
	(fuerza de 18 kN)	(fuerza de 21 kN)	(fuerza de 20 kN)	(fuerza de 22kN)	(fuerza de 21kN)	(fuerza de 26kN)
Friabilidad	0,1%	0%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%
Adherencia a la cara del punzón (clasificación 0-5*)	4	3	3	0	0	0
Conclusión	**Se produjo adherencia a la cara del punzón**		**Adherencia a la cara del punzón minimizada**		**Sin adherencia a la cara del punzón**	

* Explicación 0 = sin adherencia a la cara del punzón, 5 = fuerte adherencia a la cara del punzón

WG - granulación en húmedo, DL = carga del fármaco

Los Ejemplos 10-12 demuestran la necesidad de una lubricación adecuada de la composición. Por encima de los niveles de lubricación del 1,3%, la adherencia a la cara del punzón se reduce a un mínimo y a 1,5% no se observó adherencia a la cara del punzón. Sin embargo, los Ejemplos 10-12 demuestran también el impacto de alta lubricación en la compresibilidad y la friabilidad, con lo que tanto la compresibilidad como la friabilidad pueden verse negativamente impactadas por mayores cantidades de un lubricante. Como se muestra en el Ejemplo 12, un procedimiento de fabricación estable se logró mediante la nueva tecnología de granulación junto con la fase externa adaptada y la concentración de lubricante optimizada, lo que conduce a una formulación y a un procedimiento que resulta en un comprimido con compresibilidad y friabilidad adecuadas, al tiempo que que no se produce adherencia a la cara del punzón durante la fabricación .

Además, los perfiles comparativos de disolución de las formulaciones de los Ejemplos 10, 11 y 12 demuestran que el contenido de lubricante no afecta significativamente a la disolución (véanse las Figuras 2 a 5). En base a estos resultados, se puede esperar que los comprimidos y las cápsulas recubiertos con película de LDK378 muestren resultados similares *in-vivo* durante los estudios de puenteo o bioequivalencia.

Ejemplos 13 a 18: Ejemplos no limitantes y perfiles de disolución

El procedimiento de fabricación del comprimido LDK378 de 150 mg (opcionalmente recubierto con película) es el siguiente:

Granulación:

1. Cargar la sustancia farmacológica LDK378 en el granulador de alto cizallamiento y mezclar.

2. Disolver povidona en agua para preparar el líquido de granulación.

3. Añadir la solución de povidona de la etapa 2 al granulador para humedecer y amasar para preparar los gránulos.

4. Secar los gránulos obtenidos de la etapa 3 en un secador de lecho fluido.

5. Tamizar los gránulos secos de la etapa 4. En una variante, el tamiz puede tener una malla con aberturas de 0,8 mm.

Mezcla final:

6. Tamizar y añadir celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución,

croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal a los gránulos de la etapa 5.

7. Combinar la mezcla de la etapa 6.

8. Añadir estearato de magnesio tamizado a la mezcla de la etapa 7.

9. Combinar la mezcla de la etapa 8 para obtener la mezcla final.

Compresión:

10. Comprimir la mezcla final de la etapa 9 a los núcleos de los comprimidos.

Opcionalmente,

Recubrimiento:

11. Suspender las premezclas de recubrimiento (p. ej., HPMC y recubrimiento de color no funcional) en agua para preparar la suspensión de recubrimiento .

12. Cubrir con una película los comprimidos de la etapa 10 con la suspensión de recubrimiento de la etapa 11.

Las siguientes composiciones (Ejemplo 13 a Ejemplo 18) no son limitativas e ilustran la invención, incluyendo toda la concentración de LDK378, que es 150 mg, 300 mg y 375 mg. Especialmente la concentración de 375 mg demuestra el beneficio de la formulación actual para el paciente, ya que la carga de la píldora se reduce de 5 cápsulas de 23,3 mm de tamaño (tamaño de cápsula 00) a 2 comprimidos de 17 mm de tamaño al día.

Tabla 5

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 13 (WG – 60% DL, concentración 150 MG)**	**Ejemplo 14 (WG – 60% DL, concentración 300 MG)**		**Ejemplo 15 (WG – 60% DL, concentración 375 MG)**	
	Cantidad [%] por comprimido	Cantidad [%] por comprimido		Cantidad [%] por comprimido	
Sustancia farmacológica LDK378	60,0	60,0		60,0	
Povidona	4,0	4,0		4,0	
Celulosa, Microcristalina	25,0	25,0		25,0	
Croscarmelosa Sódica	4,0	4,0		4,0	
Hidroxipropil Celulosa Baja sustitución	5,0	5,0		5,0	
Dióxido de Silicio Coloidal	0,5	0,5		0,5	
Estearato de magnesio	1,5	1,5		1,5	
Agua (para granulación)	c.s.	c.s.		c.s.	
Forma / dimensión del comprimido	Redonda, 9 mm de diámetro	Ovalada 16 x 6,3 mm		Ovalada 17 x 6,7 mm	
Peso del comprimido [mg]	250	500		625	
Dureza del comprimido	70 N (fuerza de 22 kN)	147 N (fuerza de 13kN)	170N (fuerza de 35kN)	172N (fuerza de 15kN)	199N (fuerza de 35kN)
Friabilidad	0,4%	0,5%	0,5%	0,7%	1,2%

Ingrediente (Farm. Eur.)	**Ejemplo 13 (WG – 60% DL, concentración 150 MG)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 14 (WG – 60% DL, concentración 300 MG)** Cantidad [%] por comprimido	**Ejemplo 15 (WG – 60% DL, concentración 375 MG)** Cantidad [%] por comprimido
Conclusión	**Compresibilidad y friabilidad aceptables**	**Compresibilidad y friabilidad aceptables**	**Compresibilidad aceptable, Friabilidad en límite superior**

WG - granulación en húmedo, DL = carga del fármaco

Tabla 6

Ingredientes	**Ejemplo 16 comprimido recubierto con película de 150 MG**		**Ejemplo 17 comprimido recubierto con película de 300 MG**		**Ejemplo 18 comprimido recubierto con película de 375 MG**	
	Cantidad [mg] por FCT	Cantidad [%] por FCT	Cantidad [mg] por FCT	Cantidad [%] por FCT	Cantidad [mg] por FCT	Cantidad [%] por FCT
Sustancia farmacológica LDK378	150,0	57,7	300,0	58,1	375,0	58,2
Povidona	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9
Agua purificada	c.s.	-	c.s.	-	c.s.	-
Fase interna (granulado)	**160,0**	**61,5**	**320,0**	**62,0**	**400,0**	**62,1**
Celulosa, Microcristalina	62,5	24,0	125,0	24,2	156,25	24,3
Croscarmelosa Sódica	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9
Hidroxipropil Celulosa Baja sustitución	12,5	4,8	25,0	4,8	31,25	4,9
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25	0,5	2,5	0,5	3,12	0,5
Estearato de magnesio	3,75	1,4	7,5	1,5	9,38	1,5
Comprimido con núcleo total	**250,0**	**96,2**	**500,0**	**96,8**	**625,0**	**97,0**
Premezcla de recubrimiento*	10,0	3,8	16,5	3,2	19,0	3,0
comprimido recubierto con película total	**260,0**	**100,0**	**516,5**	**100,0**	**644,0**	**100,0**
Forma / dimensión del comprimido	Redonda, 9 mm de diámetro		Ovalada 16 x 6,3 mm		Ovalada 17 x 6,7 mm	

La premezcla de recubrimiento es una mezcla básica de excipientes para el recubrimiento con película no funcional que contiene hipromelosa (como polímero de recubrimiento de película), macrogol (plastificante), talco (agente antiadherente) y pigmentos (p. ej., óxidos de hierro o dióxido de titanio).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos 150 mg y hasta 750 mg de Ceritinib y más de 40 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib basado en el peso total de la composición farmacéutica, en donde la composición comprende gránulos que consisten o consisten sustancialmente en Ceritinib y polivinilpirrolidona y los gránulos se pueden obtener por granulación en húmedo.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, otro excipiente farmacéutico.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende, además, un lubricante.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende al menos 0,5 y hasta 3 por ciento en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende al menos 1 y hasta 2 por ciento en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de la composición farmacéutica.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende al menos 1,3 y hasta 1,7 por ciento en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de la composición farmacéutica.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende 1,5 por ciento en peso de estearato de magnesio basado en el peso total de la composición farmacéutica.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de un comprimido o una cápsula.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de un comprimido.

11. Un procedimiento de preparar un comprimido que comprende Ceritinib, en que el procedimiento comprende las etapas:

a) preparar gránulos que consisten o consisten sustancialmente en Ceritinib y polivinilpirrolidona por granulación en húmedo, en donde se añade polivinilpirrolidona a Ceritinib en un estado disuelto,

b) mezclar los gránulos que comprenden al menos 150 mg y hasta 750 mg de Ceritinib con al menos otro excipiente farmacéutico para obtener una mezcla, en donde la mezcla comprende al menos 40 y hasta 70 por ciento en peso de Ceritinib, en base al peso total del mezcla seca y

c) comprimir la mezcla para obtener el comprimido.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o el comprimido obtenido de acuerdo con la reivindicación 11, para uso como una medicina.

Figura 1

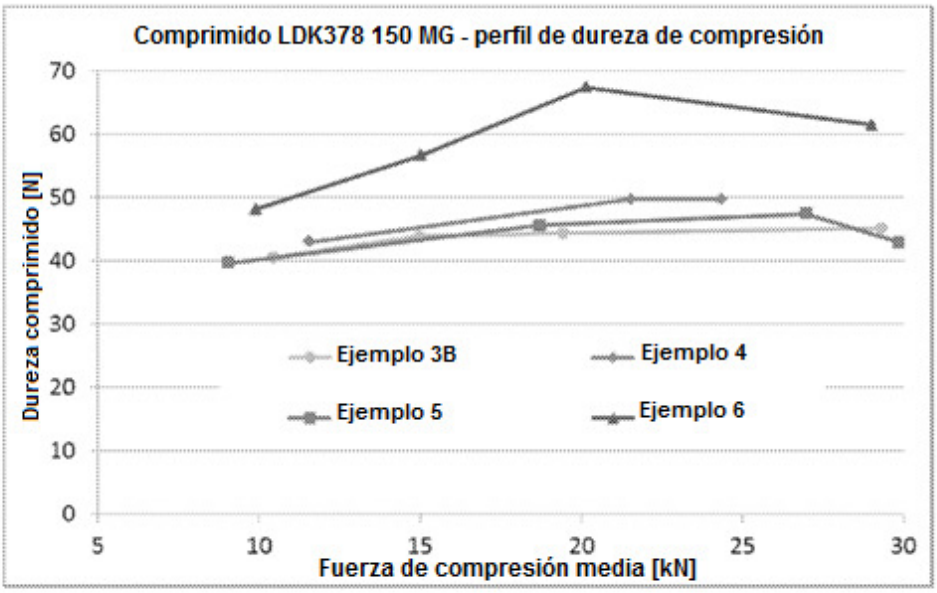


Figura 2

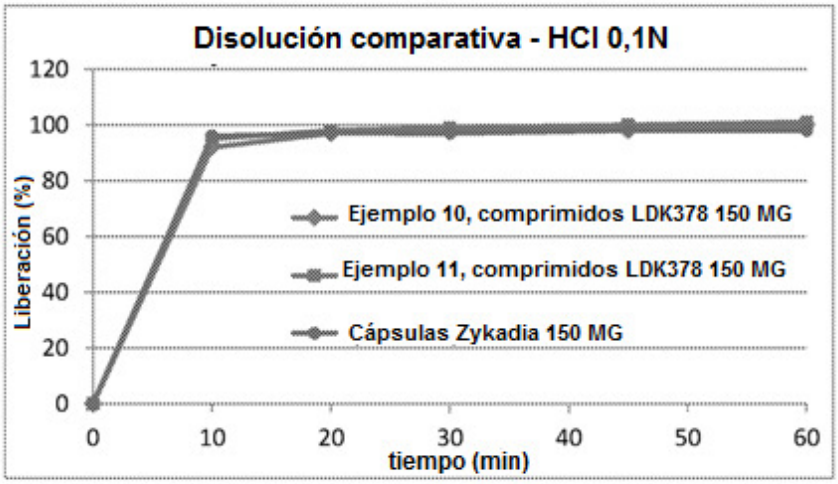


Figura 3

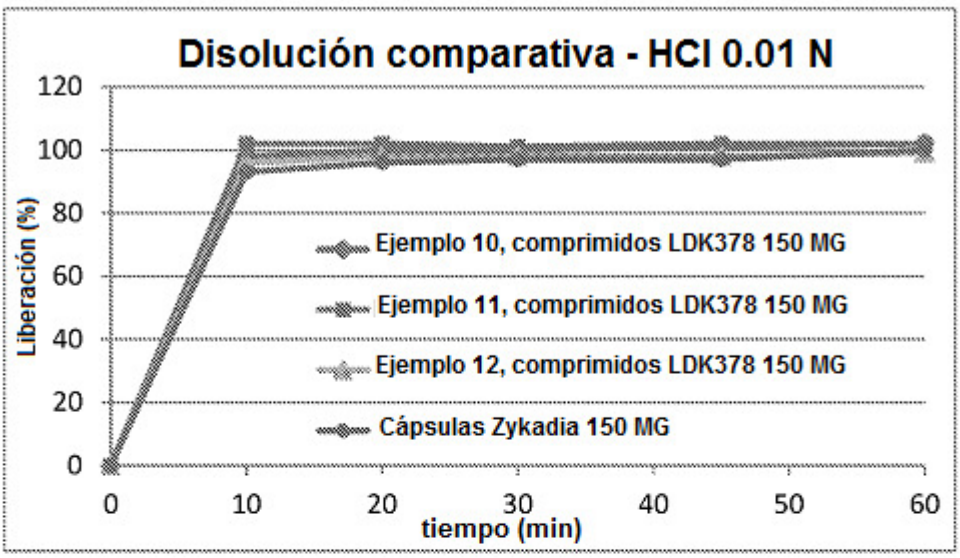


Figura 4

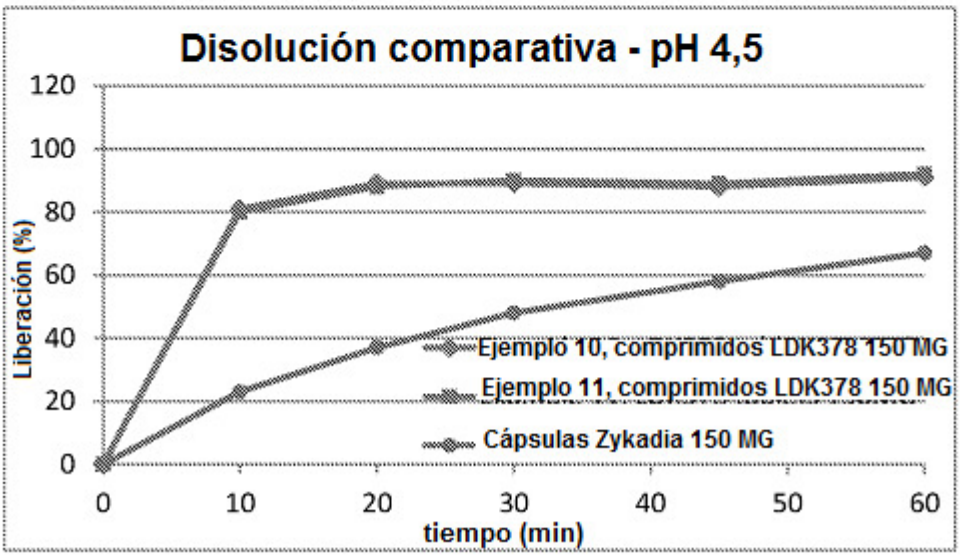
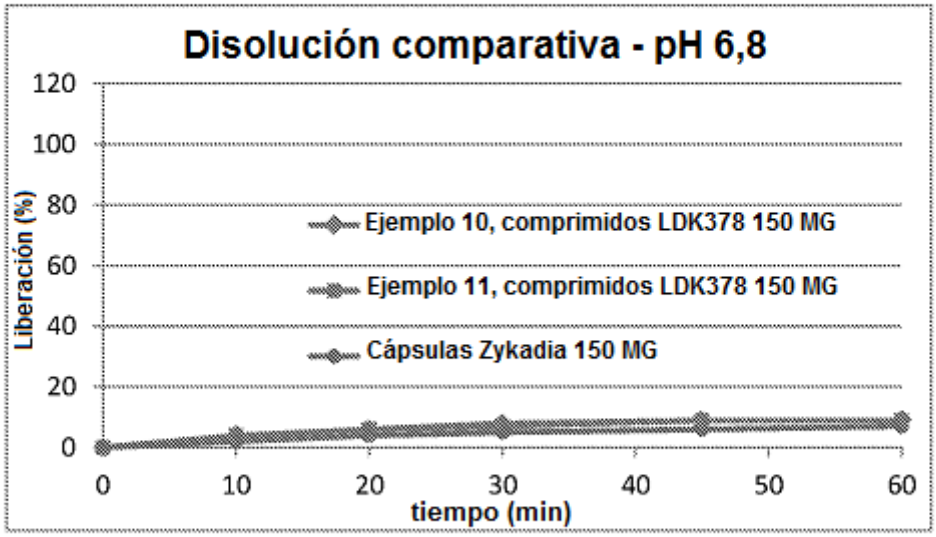


Figura 5


Disolución comparativa - pH 6,8
120
100
80
60
40
20
0
Liberación (%)
Ejemplo 10, comprimidos LDK378 150 MG
Ejemplo 11, comprimidos LDK378 150 MG
Cápsulas Zykadia 150 MG
0
10
20
30
40
50
60
tiempo (min)