

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 882**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2014.01)

C07D 401/12 (2014.01)

A61K 31/4709 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2010 PCT/IB2010/054964**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11055303**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010 E 10779339 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **15.02.2023 EP 2498756**

54 Título: **Formulaciones de comprimidos de maleato de neratinib**

30 Prioridad:

09.11.2009 US 259403 P

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

10.05.2023

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**ASHRAF, MUHAMMAD;
GHOSH, KRISHNENDU;
GOOLCHARRAN, CHIMANLALL;
MAHMUD, MAINUDDIN y
NAGI, ARWINDER SINGH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de comprimidos de maleato de neratinib

Esta solicitud reclama los beneficios de la solicitud estadounidense n.º 61/259 403, presentada el 9 de noviembre de 2009.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales de neratinib proporcionadas en forma de comprimidos revestidos preparados por granulación en lecho fluido o por granulación húmeda, y métodos mejorados para elaborar estos comprimidos revestidos.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un resto aminoácido, tal como la tirosina, serina, treonina o histidina, en una proteína. La regulación de estas proteínas quinasas es esencial para el control de una gran variedad de eventos celulares, incluyendo la proliferación y la migración. Proteínas quinasas específicas han sido implicadas en estados desfavorables, incluyendo cáncer [Traxler, P. M., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)], restenosis [Mattsson, E., *Trends Cardiovas. Med.* 5, 200 (1995); Shaw, *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 401 (1995)], aterosclerosis [Raines, E. W., *Bioessays*, 18, 271 (1996)], angiogénesis [Shawver, L. K., *Drug Discovery Today*, 2, 50 (1997); Folkman, J., *Nature Medicine*, 1, 27 (1995)] y osteoporosis [Boyce, *J. Clin. Invest.* 90, 1622 (1992)]. Se sabe que los compuestos capaces de inhibir la actividad de las tirosina quinasas receptoras son útiles en el tratamiento de cánceres, incluyendo por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, enfermedad renal poliquística, pólipos en el colon y accidente cerebrovascular en mamíferos. Un inhibidor de quinasa específico es la (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida, también conocida como neratinib. El neratinib es una base débil que tiene una biodisponibilidad pequeña y baja solubilidad tanto en agua como en alcohol.

25 Las partículas de maleato de neratinib presentan una energía superficial libre muy alta (trabajo de cohesión = 45.62 mN/m). Esta propiedad hace que las partículas primarias sean muy cohesivas y propensas a la agregación, como se describe en B. Janczuk y T. Bialopiotrowicz, "Surface Free-Energy Components of Liquids and Low Energy Solids and Contact Angles", en *J. Colloid Interf. Sci.* 127 (1989), pág. 189-204; W. R. Good, "A Comparison of Contact Angle Interpretations" en *J. Colloid Interf. Sci.* 44 (1973), pág. 63; M. D. Lechner (Ed.), Landolt Börnstein, New Series, Vol. IV/16, "Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixture", Springer Verlag, 1998; y J. J. Jasper, "The Surface Tension of Pure Liquid Compounds" en *J. Phys. Chem. Ref. Data*, Vol. 1, n.º 4, 1972, pág. 859. Como consecuencia de la cohesión, el polvo de maleato de neratinib no se presta fácilmente a operaciones farmacéuticas tales como mezcla, circulación o fluidización, especialmente cuando constituye una elevada proporción en una composición. Debido a estas limitaciones, no es posible desarrollar una formulación de maleato de neratinib que comprenda una cápsula o comprimido de mayor potencia empleando una compresión directa o procedimientos de compactación con rodillos con éxito. Una formulación que usa un método de granulación húmeda convencional lleva a la degradación química y a problemas de estabilidad.

Sumario de la invención

40 Se desea proporcionar una formulación de maleato de neratinib, en la que la propiedad superficial del ingrediente activo se modifica pulverizando o aplicando de otra forma una sustancia, tal como un polímero como la povidona, de baja energía superficial (por ejemplo, aproximadamente 38 mN/m) sobre la superficie de las partículas de maleato de neratinib.

45 La presente invención proporciona composiciones sólidas farmacéuticamente aceptables adecuadas para la administración oral que comprenden el ingrediente activo maleato de neratinib como se reivindica. En algunos modos de realización, dichas composiciones sólidas se proporcionan en forma de comprimidos revestidos preparados por granulación en lecho fluido. En algunos modos de realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende maleato de neratinib.

50 Se describe una composición farmacéuticamente aceptable que comprende: una granulación que comprende los componentes intragranulares: (a) 10-70 por ciento en peso de maleato de neratinib; (b) 15-65 por ciento en peso de uno o más agentes de relleno; (c) 0-8 ó 0.5-8 por ciento en peso de uno o más disgregantes; y (d) 0.2-8 por ciento en peso, en algunos modos de realización 0.2-6 por ciento en peso, de uno o más fluidificantes; y (e) 5-15 por ciento en peso de uno o más agentes modificadores de superficie. La granulación se combina con los componentes extragranulares (f) 1-25 ó 4-25 por ciento en peso de uno o más agentes de relleno; (g) 1-8 ó 0-8 por ciento en peso de uno o más disgregantes y (h) 0.1-3 ó 0.5-3 por ciento en peso de uno o más lubricantes, y a continuación se prensa en comprimidos o se rellena en seco en cápsulas.

55 La presente invención proporciona un comprimido que comprende una composición farmacéuticamente aceptable que comprende: una granulación que comprende los componentes intragranulares: (a) 35 o 41 por ciento en peso de maleato de neratinib; (b) 15-65 por ciento en peso de manitol y celulosa microcristalina; (c) 0.5-8 por ciento en peso

de crospovidona o croscarmelosa sódica; (d) 0.2-8 por ciento en peso, en algunos modos de realización 0.2-6 por ciento en peso, de dióxido de silicio coloidal; y (e) 5-15 por ciento en peso de povidona. La granulación se combina con los componentes extragranulares (f) 1-25 por ciento en peso de celulosa microcristalina; (g) 1-8 por ciento en peso de crospovidona o croscarmelosa sódica y (h) 0.5-3 por ciento en peso de estearato de magnesio y, a continuación, se prensa en comprimidos o se rellena en seco en cápsulas.

La presente invención también proporciona métodos para preparar formulaciones estables, farmacéuticamente aceptables de maleato de neratinib para la administración oral, que comprenden los componentes descritos anteriormente y en la presente memoria, que permiten mejorar las características de procesamiento manteniendo a la vez propiedades farmacocinéticas aceptables.

10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 resume los principales parámetros farmacocinéticos frente al tiempo para el maleato de neratinib después de la administración de formulaciones de comprimido de liberación inmediata de neratinib con diferentes tasas de disolución. LD se refiere a un comprimido que se disuelve rápidamente, mientras que LL se disuelve relativamente despacio. Los datos presentados muestran niveles de concentración en plasma después de la administración de una dosis oral única (comprimido de 240 mg) en los sujetos.

Descripción detallada de algunos modos de realización de la invención

1.- Definiciones:

Como se usa en la presente memoria, una “cantidad efectiva” de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable permite obtener un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. En algunos modos de realización, una “cantidad efectiva” es, al menos, una cantidad mínima de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de un trastorno o estado asociado con la modulación de las proteínas tirosina quinasas. En algunos modos de realización, una “cantidad efectiva” de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, es suficiente para tratar los síntomas asociados con una enfermedad asociada con un receptor aberrante de la tirosina quinasa (p. ej., cáncer, incluyendo crecimiento de tumores malignos y benignos).

El término “sujeto”, como se usa en la presente memoria, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (p. ej., caballos, perros, gatos, etc.).

Los términos “padecer” o “padecimiento”, como se usan en la presente memoria, se refiere a uno o más estados de un paciente que ha sido diagnosticado de ellos o que se sospecha que los tiene.

Los términos “tratar” o “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, se refiere a aliviar, inhibir, retrasar la aparición, prevenir, mejorar y/o atenuar parcial o totalmente un trastorno o estado, o uno o más síntomas del trastorno o estado.

“Agente terapéuticamente activo” o “agente activo” se refiere a una sustancia, incluyendo una sustancia biológicamente activa, que es útil para la terapia (p. ej., terapia humana, terapia veterinaria), incluyendo un tratamiento profiláctico y terapéutico. Los agentes terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas que son fármacos, péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, moléculas pequeñas relacionadas con una proteína, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas y vitaminas. Los agentes terapéuticamente activos incluyen cualquier sustancia usada como medicina para el tratamiento, prevención, retraso, reducción o mejora de una enfermedad, estado o trastorno. Entre los agentes terapéuticamente activos útiles en formulaciones están los compuestos antagonistas del receptor de opioide, compuestos analgésicos opioides y similares. A continuación se proporciona una descripción detallada adicional de compuestos útiles como agentes terapéuticamente activos. Un agente terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o la efectividad de un segundo compuesto, por ejemplo, aumentando la potencia o reduciendo los efectos adversos de un segundo compuesto.

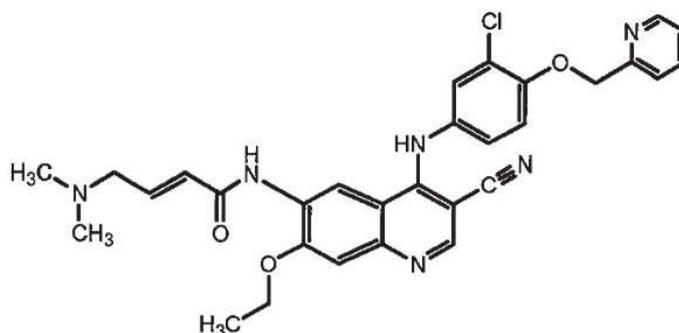
Una “forma de dosificación unitaria”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de la formulación de la invención apropiada para el sujeto que debe tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico interviniente dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de varios factores incluyendo el trastorno que debe ser tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del agente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general y dieta del sujeto; el tiempo de administración y la tasa de excreción del agente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos y/o terapias adicionales usadas en combinación o en coincidencia con los compuesto(s) específico(s) empleado(s) y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

En la granulación seca (por preparación de lechadas o compactación con rodillos), los materiales intragranulares se mezclan para preparar lechadas o compactación con rodillos. El material se muele y se mezcla con los materiales extragranulares seguido por el relleno en cápsulas o el prensado en comprimidos 20. La granulación húmeda implica

la mezcla de los materiales intragranulares. Se granula en húmedo la mezcla con agua, con o sin un aglomerante (usando granuladores de alto cizallamiento y bajo cizallamiento) y se seca (usando temperaturas hasta 100°C). El material se muele y se mezcla con los materiales extragranulares seguido por el relleno de las cápsulas o el prensado en comprimidos. Véase, *25 Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 1997, Dilip Parikh, Marcel Dekker, Inc. ISBN 0-8247-9882-1, páginas 338-368.

2.- Composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables:

En algunos modos de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable para la administración intravenosa que comprende: maleato de neratinib. El neratinib y otros compuestos de 4-amino-3-cianoquinolina se describen en las patentes estadounidenses números 6 002 008, 6 288 082, 6 297 258, 6 384 051 y 7 399 865. El neratinib tiene la estructura química siguiente:



y se aísla como base libre o se prepara como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de maleato. El neratinib es una base débil con una solubilidad intrínseca en agua baja.

En algunos modos de realización, se proporcionan composiciones sólidas farmacéuticamente aceptables de maleato de neratinib en forma de comprimidos preparados por granulación en lecho fluido. Los componentes en partículas intragranulares que comprenden un ingrediente activo, principalmente el maleato de neratinib, uno o más agentes de relleno, un disgregante y un fluidificante, se pulverizan, o en otro caso se recubren total o parcialmente, con un agente modificador de superficie, tal como la povidona, para disminuir la energía superficial de las partículas. El procedimiento en lecho fluido se emplea para modificar de forma eficaz el comportamiento superficial del ingrediente activo en partículas, de forma que el agua se seque instantáneamente y no provoque ningún cambio polimórfico ni químico en el ingrediente activo durante el procedimiento. La propiedad superficial del ingrediente activo se modifica pulverizando un polímero, por ejemplo polividona, que tiene una energía superficial baja (por ejemplo aproximadamente 38 mN/m) sobre la superficie de las partículas intragranulares. Después de la modificación de las propiedades superficiales, las partículas intragranulares ya no son cohesivas, o son significativamente menos cohesivas, y se someten fácilmente a todas las operaciones farmacéuticas. Las partículas intragranulares modificadas superficialmente se procesan adicionalmente a continuación, generalmente combinándolas con los componentes extragranulares que comprenden generalmente un agente de relleno, un disgregante y un lubricante, y se procesan adicionalmente en cápsulas rellenas en seco o en comprimidos para la administración oral. Los componentes intragranulares modificados superficialmente también se pueden usar directamente para elaborar formas de dosificación sin la combinación con los componentes extragranulares, por ejemplo en conexión con cápsulas rellenas en seco.

En algunos modos de realización, se proporcionan composiciones sólidas farmacéuticamente aceptables de maleato de neratinib en forma de comprimidos preparados por granulación húmeda. El aumento de los niveles de fluidificante y de lubricación proporciona una formulación de maleato de neratinib que fluye sin agregación de los gránulos, en comparación con una formulación de maleato de neratinib granulada en húmedo usada en ensayos clínicos. El fluidificante se aumentó de 0.5 % a 2.0 % para aumentar el flujo del material premezclado. Los problemas de separación y pegado observados durante la compresión se eliminaron aumentando el nivel de lubricación de 0.5 % a 3.0 %, en algunos modos de realización de 0.5 % a 2.0 %. En algunos ejemplos, la cantidad de lubricante, tal como estearato de magnesio, necesaria es tan baja como 0.2 % o incluso de 0.1 %. El aumento en la cantidad de fluidificante y de lubricante se compensó con la correspondiente reducción de la cantidad de agentes de relleno añadida a la formulación.

En algunos casos, el ingrediente activo comprende un compuesto de 4-amino-3-cianoquinolina tal como neratinib, especialmente maleato de neratinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Ejemplos adecuados de compuestos de 4-amino-3-cianoquinolina se describen en las patentes estadounidenses números 6 002 008, 6 288 082, 6 297 258, 6 384 051 y 7 399 865. Según un modo de realización, el maleato de neratinib es el ingrediente activo. El ingrediente activo comprende 35 % en peso o 41 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Según un modo de realización, se pulveriza un agente modificador de la superficie sobre los componentes intragranulares en partículas antes del procesamiento adicional con los componentes extragranulares. Los agentes modificadores de superficie adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, por ejemplo, povidona, gelatina, almidón,

hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. En un modo de realización, la povidona es el agente modificador de superficie. El agente modificador de superficie en la composición reivindicada comprende de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, incluyendo de 5-10 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

5 Los agentes de relleno adecuados (también denominados “diluyentes”) son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los agentes de relleno adecuados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, almidón, dextrina, sacarosa, sorbitol, sacarina
 10 sódica, acesulfamo potásico, xilitol, aspartamo, manitol, almidón, PVP (pirrolidona de polivinilo), HPC (hidroxipropilcelulosa) de bajo peso molecular, celulosa microcristalina (MCC), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) de bajo peso molecular, carboximetilcelulosa de bajo peso molecular, etilcelulosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina silicificada, alginatos, gelatina, óxido de polietileno, acacia, dextrina, sacarosa, silicato de magnesio y
 15 aluminio y polimetacrilatos. Los agentes de relleno incluyen agentes elegidos entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón, lactitol, lactosa, una sal inorgánica de calcio adecuada, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico, o una de sus combinaciones. Los agentes de relleno, como componente intragranular en la composición reivindicada, comprenden de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 65 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En un modo de realización, el agente de relleno intragranular es una combinación de manitol y celulosa microcristalina. Los agentes de relleno, como componente extragranular en la composición reivindicada, comprenden de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 25 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. En un modo de realización el agente de relleno extragranular es celulosa microcristalina.

20 Los disgregantes adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin estar limitados a ellos, el agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, carbonato de sodio, crospovidona (PVP reticulada), carboximetilalmidón de sodio (glicolato de almidón sódico), carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, glicolato de almidón sódico, polacrilina de potasio, alginato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, silicato de magnesio y aluminio (Veegum) o una combinación de ellos. En algunos modos de realización, un disgregante es la crospovidona. El disgregante, como componente intragranular en la composición reivindicada, comprende de aproximadamente
 25 0.5 % en peso a aproximadamente 8 % en peso, incluyendo de 0.5-6 % en peso, con respecto al peso total de la formulación. El disgregante, como componente extragranular en la composición reivindicada, comprende de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 8 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

30 Como componente intragranular de la formulación se usa un fluidificante. Los fluidificantes adecuados incluyen, sin limitación, dióxido de silicio coloidal, talco, carbonato de magnesio, silicato de calcio, dióxido de silicio ahumado combinaciones de ellos. El fluidificante es dióxido de silicio coloidal. La cantidad de fluidificantes utilizada en la composición reivindicada es de 0.2-8 por ciento en peso, o 0.2-5 por ciento en peso, incluyendo 0.5-2 por ciento en peso con respecto al peso total de la formulación.

35 Como componente extragranular de la formulación se usa un lubricante. Los lubricantes o fluidificantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearatos, estearilfumarato de sodio, sales de magnesio y estearato de magnesio. El lubricante es el estearato de magnesio. La cantidad de lubricantes usada en la composición reivindicada es de 0.5-3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

40 Las composiciones proporcionadas se pueden formular en formas de dosificación unitarias. Dichas formulaciones son bien conocidas por los expertos en la técnica. En algunos modos de realización, la presente invención proporciona una formulación que comprende una forma de dosificación sólida, como un comprimido. En otros modos de realización, la presente invención proporciona una disolución para la administración oral. En algunos modos de realización, una forma de dosificación unitaria contiene 5, 10, 20, 25, 40, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg o 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1025 mg, 1050 mg, 1075 mg, 1100 mg, 1125 mg, 1150 mg, 1175 mg, 1200 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg ó 1500 mg de neratinib. En algunos modos de realización, una forma de dosificación unitaria contiene entre
 45 5 mg y 500 mg, inclusive, o entre 10 mg y 450 mg, inclusive, de neratinib. En algunos modos de realización, una forma de dosificación unitaria contiene 40 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 240 mg, 360 mg o 480 mg. En algunos modos de realización, una unidad de dosificación unitaria contiene más de 500 mg de neratinib.

50 En algunos modos de realización, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran con una dosis diaria de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, opcionalmente administrado en dosis divididas de dos a cuatro veces por día, o en una forma de liberación sostenida. Se prevé una dosis diaria total de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a 500 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden de aproximadamente 0.5 a 1000 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Este régimen de
 55 dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente como venga indicado por las exigencias de la situación terapéutica.

60 Para el tratamiento del cáncer, las formulaciones inventivas de esta invención se pueden administrar en combinación con otras sustancias antitumorales o con terapia de radiación. Estas otras sustancias o tratamientos radiactivos se

pueden dar a la vez o separadamente de los compuestos de esta invención. Estas terapias combinadas pueden producir sinergia y tener como resultado una eficacia mejorada. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden usar en combinación con inhibidores mitóticos, tales como el taxol o la vinblastina, agentes alquilantes, tales como el cisplatino o la ciclofosamida, antimetabolitos tales como el 5-fluorouracilo o la hidroxiurea, intercaladores de ADN, tales como la adriamicina o la bleomicina, inhibidores de la topoisomerasa, tales como la etopósida o la camptotecina, agentes antiangiogénicos, tales como la angiostatina, y antiestrógenos tales como el tamoxifeno.

Basándose en los resultados descritos para el neratinib y otros compuestos de 4-amino-3-cianoquinolina en la patente estadounidense n.º 6 297 258, las formulaciones de la invención son agentes antineoplásicos útiles de eficacia significativa, que son útiles en el tratamiento, la inhibición del crecimiento o en la erradicación de los neoplasmos. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento, la inhibición del crecimiento o la erradicación de neoplasmos que expresan la proteína receptora producida por el oncogén erbB2 (Her2).

3.- Administración combinada:

En algunos modos de realización, las composiciones de la invención y sus formulaciones se pueden administrar solas para tratar uno o más trastornos como se ha descrito en la presente memoria o, alternativamente, se pueden administrar en combinación (tanto simultánea como secuencialmente) con otro u otros agentes activos útiles para tratar uno o más trastornos como se han descrito en la presente memoria. Por lo tanto, una composición de la invención o su formulación se puede administrar concurrentemente con, antes de o subsiguientemente a uno o más agentes activos.

En algunos aspectos descritos, las composiciones incluyen otro u otros agentes activos, además del neratinib, que no son neratinib. En algunos aspectos descritos, las formulaciones comprenden tanto otro compuesto anticanceroso como neratinib.

La cantidad de agente(s) activo(s) adicional(es) presente(s) en composiciones de combinación no será generalmente mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende dicho agente activo como único agente terapéutico. En algunos aspectos descritos, la cantidad de agente activo adicional variará de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad presente normalmente en una composición que comprende dicho compuesto como agente terapéutico único.

4.- Usos y kits de las composiciones de la invención:

Las composiciones proporcionadas y sus formulaciones son útiles también en el tratamiento de estados que incluyen el cáncer.

En todavía modos de realización adicionales, se proporcionan aplicaciones veterinarias (p. ej., tratamiento de animales domésticos, p. ej. caballos, perros, gatos, etc.) para uso de las composiciones de la invención y de sus formulaciones. Por lo tanto, se contempla el uso de las formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogas a las presentadas anteriormente para sujetos humanos.

También se apreciará que las composiciones de la invención y sus formulaciones se pueden emplear en terapias de combinación, es decir una composición de la invención o su formulación se puede administrar concurrentemente con, antes de, o subsiguientemente a otro u otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. Las terapias de combinación particulares (agentes terapéuticos o procedimientos) para ser empleados en un régimen de combinación tendrán en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que debe alcanzarse. También se apreciará que las terapias empleadas pueden obtener un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación se puede administrar concurrentemente con otro compuesto usado para tratar el mismo trastorno), o pueden obtener efectos diferentes (p. ej., controlar cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente memoria, los compuestos terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o estado particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o estado que debe tratarse".

En otros modos de realización, las composiciones de la invención y sus formulaciones y las formas de dosificación unitarias son útiles en la preparación de medicamentos incluyendo, pero sin limitarse a ellos, medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Todavía incluidos adicionalmente en la invención están los envases y/o kits farmacéuticos que comprenden composiciones de la invención y sus formulaciones y un contenedor (p. ej. un envase de aluminio o de plástico, u otro contenedor adecuado). En dichos kits se proporcionan adicionalmente instrucciones de uso opcionales

Con el fin de que la invención descrita en la presente memoria puede ser entendida en su totalidad, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos tienen objetivos ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de esta invención de ninguna forma.

Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los otros aspectos *mutatis mutandis*.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de comprimidos revestidos de una formulación de maleato de neratinib mediante un procedimiento de granulación húmeda en lecho fluido (como referencia)

5 Se prepara una formulación farmacéuticamente aceptable de maleato de neratinib: una granulación que comprende los componentes intragranulares: (a) 10-70 por ciento en peso de maleato de neratinib; (b) 15-65 por ciento en peso de manitol y celulosa microcristalina; (c) 0.5-8 por ciento en peso de crospovidona o croscarmelosa sódica; (d) 0.2-8 por ciento en peso de dióxido de silicio coloidal; y (e) 5-15 por ciento en peso de povidona. La granulación se combina con los componentes extragranulares (f) 4-25 por ciento en peso de celulosa microcristalina; (g) 1-8 por ciento en peso de crospovidona y (h) 0.5-3 por ciento en peso de estearato de magnesio, y a continuación se prensa en comprimidos o se rellena en seco en cápsulas. Estos intervalos y algunos intervalos preferidos de materiales se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Componente	% en peso	Intervalo de % en peso	Intervalo de % en peso
Componentes intragranulares			
Maleato HKI-272, anhidro	41	20-50	10-70
Manitol			15-65
Celulosa microcristalina			5-35
Crospovidona/croscarmelosa sódica	0.5-5.00	2-6	0.5-8
Povidona	5-10	3-12	1-15
Dióxido de silicio coloidal	0.5-2.00	0.2-3.0	0.2-5
Componentes extragranulares			
Celulosa microcristalina	4-25	4-25	4-25
Crospovidona	1-8	1-8	1-8
Estearato de magnesio	0.5-3.0	0.2-3.5	0.2-4.0
Total (núcleo del comprimido)	1.1.1	1.1.2	1.1.3
Revestimiento de película			
Opadry®			

La formulación se preparó según el procedimiento siguiente:

- 15 1.- Mezclar el maleato de neratinib, el manitol, la celulosa microcristalina y la crospovidona y el dióxido de silicio. Se puede utilizar cualquier mezclador difusivo o convectivo.
- 2.- Disolver la povidona en agua purificada.
- 3.- Fluidizar la mezcla en polvo de la etapa 1 y pulverizarla con la disolución preparada en la etapa 2 en un granulador en lecho fluido adecuado y secadora.
- 20 4.- Secar la granulación.
- 5.- Moler la granulación.
- 6.- Añadir la celulosa microcristalina y la crospovidona a la granulación de la etapa 5 y mezclar.
- 7.- Añadir el estearato de magnesio a la mezcla de la etapa 6 y mezclar.
- 8.- Comprimir la mezcla de la etapa 7 en comprimidos de la potencia deseada.
- 25 9.- Aplicar el revestimiento de película a los comprimidos prensados usando Opadry II del color deseado.
- 10.- Alternativamente, la mezcla en polvo se puede rellenar en envolturas de cápsulas.

Ejemplo 2. Formas de dosificación unitaria de una formulación de maleato de neratinib ilustrativa (como referencia)

30 Usando el procedimiento en lecho fluido descrito en el ejemplo 1, se prepararon diferentes dosis unitarias de maleato de neratinib a partir de una formulación ilustrativa, como se resume en la tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente	Función	Granulación % (p/p)	40 mg mg/comprimido	80 mg mg/comprimido	240 mg mg/comprimido
Componentes intragranulares					
Maleato HKI-272	Ingrediente activo	35.00	40.00	80.00	240.00
Manitol (Pearlitol 200 SD)	Diluyente	38.94	44.50	89.01	267.02
Macrocrystalina (Avicel PH 101)	Diluyente	10.56	12.07	24.14	72.41
Crospovidona	Disgregante	3.00	3.43	6.86	20.57
Povidona USP/K-25	Agente modificador de superficie	5.00	5.71	11.43	34.29
SiO ₂ coloidal	Fluidificante	2.00	2.29	4.57	13.71
Componentes extragranulares					
Avicel PH 101	Diluyente	1.50	1.71	3.43	10.29
Crospovidona	Disgregante	2.00	2.29	4.57	13.71
Estearato de Mg	Lubricante	2.00	2.29	4.57	13.71
Peso total		100.00	114.29	228.57	685.71
Revestimiento de película					
Opadry II (85F15443) Rojo	Revestimiento de película	-----	3.429 (3 %)	-----	-----
Opadry II (85F92177) Amarillo	Revestimiento de película	-----	-----	6.86 (3 %)	-----
Opadry II (85F94211) Rosa	Revestimiento de película	-----	-----	-----	20.57 (3 %)
Peso total del comprimido		-----	117.714	235.43	706.28

^a Porcentaje en peso como base libre HKI-272

Ejemplo 3. Comprimidos revestidos de maleato de neratinib de liberación dirigida elaborados por pulverización de povidona sobre los componentes intragranulares en un lecho fluido

5 En la tabla 3 se resume una formulación de maleato de neratinib de liberación dirigida (LD) ilustrativa.

Tabla 3

Ingrediente	% p/p	Comprimido de 40 mg (mg)	Comprimido de 240 mg (mg)	Función
Componentes intragranulares				
Maleato HKI-272, anhidro	35.00	40.00	240.00	Ingrediente activo
Manitol	38.25	43.79	262.72	Agente de relleno
Celulosa microcristalina	12.75	14.50	86.99	Agente de relleno
Crospovidona	3.00	3.43	20.57	Disgregante
Povidona	5.00	5.71	34.29	Agente modificador de superficie
Dióxido de silicio coloidal	0.50	0.57	3.43	Fluidificante
Componentes extragranulares				
Celulosa microcristalina	3.00	3.43	20.57	Agente de relleno
Crospovidona	2.00	2.29	13.71	Disgregante
Estearato de magnesio	0.50	0.57	3.43	Lubricante
Total (núcleo del comprimido)	100.00	114.29	685.71	
Revestimiento de película				
Opadry ®	-----	3.43	20.57	Revestimiento de película

Ejemplo 4.- Comprimidos revestidos de maleato de neratinib de liberación lenta elaborados por pulverización de povidona sobre los componentes intragranulares en un lecho fluido

10 En las tablas 4A y 4B se resume la formulación de maleato de neratinib de liberación lenta (LL) ilustrativa.

Tabla 4A (como referencia)

Nombre del ingrediente	Función	% p/p	mg/comprimido Comprimido de 240 mg
Componentes intragranulares			
Maleato HKI-272	Activo	35.00	240.00
Manitol USP	Agente de relleno	41.81	286.69
Celulosa microcristalina NF	Agente de relleno	9.19	63.02
Crospovidona NF	Disgregante	0	
Dióxido de silicio coloidal NF	Fluidificante	0.50	3.43
Povidona USP/K-25	Aglomerante	10.00	68.57
Agua purificada, EP/BP/USP	Disolvente	---	
Componentes extragranulares			
Celulosa microcristalina NF	Agente de relleno	---	
Crospovidona NF	Disgregante	0.50	3.43
Estearato de magnesio NF/Ph/EU, (grado vegetal)	Lubricante	3.00	20.57

Tabla 4B

Ingrediente	Función	Granulación % (p/p)	40 mg mg/comprimido	80 mg mg/comprimido	240 mg mg/comprimido
Componentes intragranulares					
Maleato HKI-272	Ingrediente activo	35.00	40.00	80.00	240.00
Manitol (Pearlitol 200 SD)					
Manitol (Pearlitol 200 SD)	Diluyente	38.94	44.50	89.01	267.02
Macrocrystalina (Avicel PH 101)	Diluyente	10.56	12.07	24.14	72.41
Croscarmelosa sódica	Disgregante	3.00	3.43	6.86	20.57
Povidona USP/K-25	Agente modificador de superficie	5.00	5.71	11.43	34.29
SiO ₂ coloidal	Fluidificante	2.00	2.29	4.57	13.71
Componentes extragranulares					
Avicel PH 101	Diluyente	1.50	1.71	3.43	10.29
Croscarmelosa sódica	Disgregante	2.00	2.29	4.57	13.71
Estearato de Mg	Lubricante	2.00	2.29	4.57	13.71
Peso total		100.00	114.29	228.57	685.71
Revestimiento de película					
Opadry II (85F15443) Rojo	Revestimiento de película	-----	3.429 (3 %)	-----	-----
Opadry II (85F92177) Amarillo	Revestimiento de película	-----	-----	6.86 (3 %)	-----
Opadry II (85F94211) Rosa	Revestimiento de película	-----	-----	-----	20.57 (3 %)
Peso total del comprimido		-----	117.714	235.43	706.28

5 **Ejemplo 5. Datos de liberación del fármaco**

En la tabla 5 se resumen los datos de liberación del fármaco para las formulaciones de maleato de neratinib de los ejemplos 3 y 4. La disolución de los comprimidos se realizó empleando 900 mL de una disolución de HCl 0.1 N como medio de disolución en un dispositivo de disolución USP 2 y una velocidad del agitador de paletas de 50±1 rpm a 37±0.5°C. Las muestras se tomaron en momentos temporales específicos y se analizaron mediante un espectrómetro UV a 266 nm.

10

Tabla 5

Tiempo (minutos)	% disuelto	
	Formulación de comprimido de LD	Formulación de comprimido de LL
15	47	24
30	83	43
45	99	64
60	99	82

5

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos medios para el maleato de neratinib en las formulaciones de liberación dirigida y de liberación lenta después de la administración de una dosis oral única (comprimido de 240 mg) en sujetos y se resumen en la tabla 6. La concentración media frente a los perfiles de tiempo para las formulaciones de liberación dirigida y de liberación lenta se resumen en la figura 1.

Tabla 6: Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios para las formulaciones de maleato de neratinib después de una dosis oral única (comprimido de 240 mg) en sujetos sanos en condiciones postprandiales.

Media ± DE (CV %) [Media geométrica]	240 mg LD (n = 26)	240 mg LL (n = 26)
C _{max} (ng/mL)	81.38 ± 27.49 (34) [77.13]	82.21 ± 29.73 (36) [77.12]
t _{max} (h)	5.00 (3.00, 12.00)	6.00 (3.00, 12.00)
AUC	1432 ± 450 (31) [1358]	1474 ± 467 (32) [1393]

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende una composición farmacéuticamente aceptable que comprende componentes intragranulares:
- (a) 35 o 41 por ciento en peso de maleato de neratinib;
- 5
- (b) 15-65 por ciento en peso de manitol, celulosa microcristalina o una combinación de ambos;
 - (c) 0.5-8 por ciento en peso de crospovidona, croscarmelosa sódica o una combinación de ambas;
 - (d) 0.2-8 por ciento en peso dióxido de silicio coloidal; y
 - (e) 5-15 por ciento en peso de povidona;
- y componentes extragranulares:
- 10
- (f) 1-25 por ciento en peso de celulosa microcristalina;
 - (g) 1-8 por ciento en peso de crospovidona; y
 - (h) 0.5-3 por ciento en peso de estearato de magnesio.
2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que la cantidad de manitol y celulosa microcristalina, como componente intragranular, es aproximadamente 50 por ciento en peso.
- 15
3. El comprimido según la reivindicación 1, en el que la cantidad de crospovidona, como componente intragranular, es aproximadamente 3 por ciento en peso; y/o en el que la cantidad de povidona, como componente intragranular, es aproximadamente 5 por ciento en peso.
4. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de dosificación oral de 40 mg, 80 mg o 240 mg.
- 20
5. El comprimido según la reivindicación 1, en el que la composición comprende
- (b) manitol y celulosa microcristalina y
 - (c) crospovidona.
6. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer.

25

FIG. 1

