



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-152537

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152537-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:58:32 Dep. 2020 DIP NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

FORMULACIONES FARMACEUTICAS SOLIDAS QUE COMPRENDEN

BIBW 2992

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152537- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:58:32

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASOR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 122

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

C.E.

☐

NIT

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P

23.555

INVENTOR (ES)
(72)

1. Roman MESSERSCHMID

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
Alemania

2. Thomas FRIEDL

Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
Alemania

- 5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/056944

Publicación Internacional No. WO 2009/147238 A1

Fecha: 5 de junio de 2009

Fecha: 10 de diciembre de 2009
- Título (54)
FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN BIBW 2992
- Clasificación Internacional (51) A61K 009/000
- Prioridad
- | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| <u>EP</u> | <u>6 de junio de 2008</u> | <u>08157800.7</u> |
| <u>EP</u> | <u>14 de mayo de 2009</u> | <u>09160297.9</u> |
- 9

Comprobante de pago No.: 10- 96,897

Comprobante de pago No.: 10-101,715

Fecha: 16 de noviembre de 2010

Fecha: 30 de noviembre de 2010

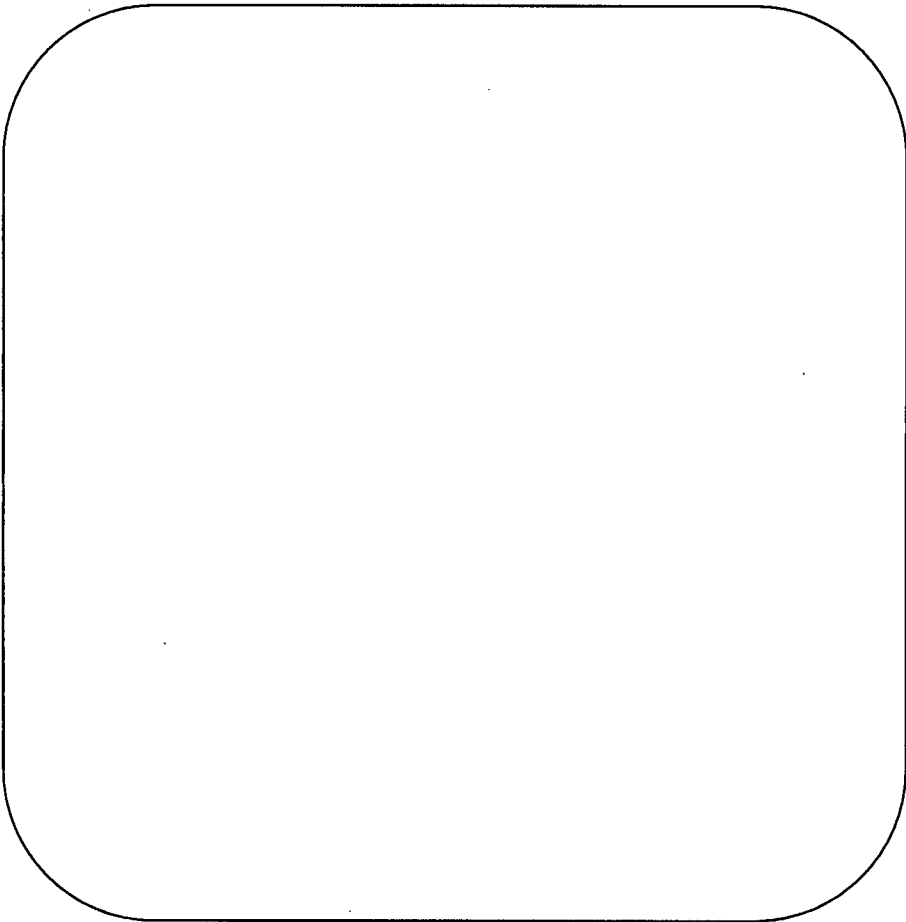
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$546.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *LUZ CLEMENCIA DE PAEZ*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/147238 A1

Descripción:

Páginas 31 en el idioma original

Páginas 35 en español

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s) 14

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

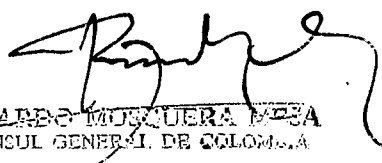
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

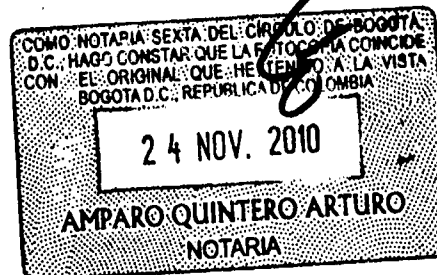


Derechos para la Nación US \$ 6.-

Fondo Rotatorio US \$ 100.-

Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255

0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/ domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,**
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal, and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts done by representatives.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppa.

Dr. Dieter Laudien
Signature

ppa.

Dr. Gerhard Huber
Firma

24 NOV 2010
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

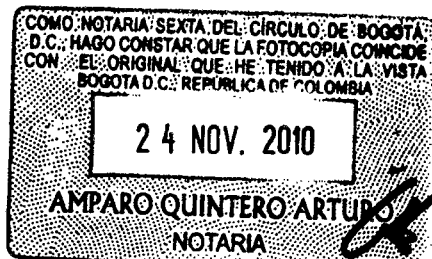
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company, whether it is in actual Power-of-Attorney, (2) that it is in actual company purposes, and (3) that the persons who Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen, .

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

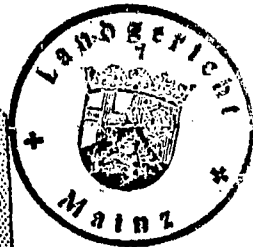
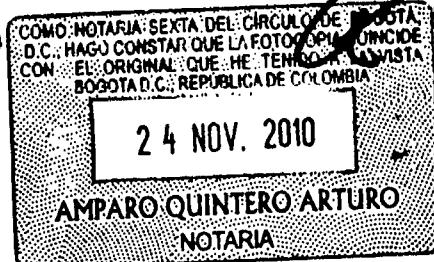
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Handwritten Signature]

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte ~~zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.~~

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5,00 -)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 351



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Handwritten Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüldenberger)

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

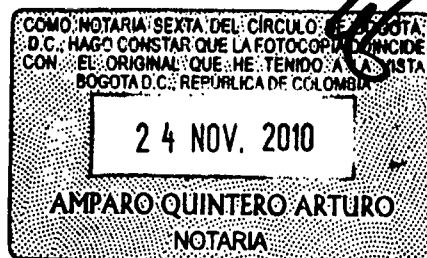
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR. B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

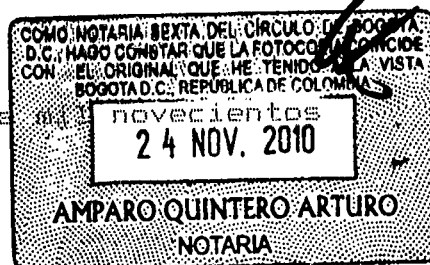
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

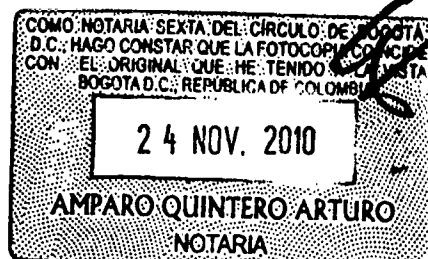
Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 129 del 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. Jay Arriaga
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

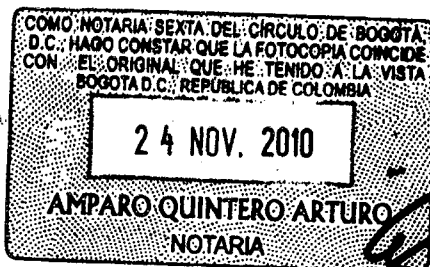
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

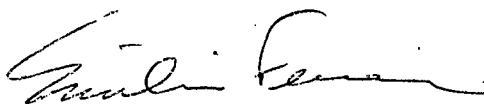
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

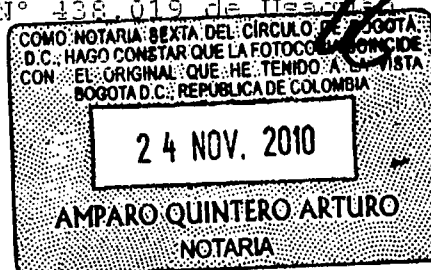
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

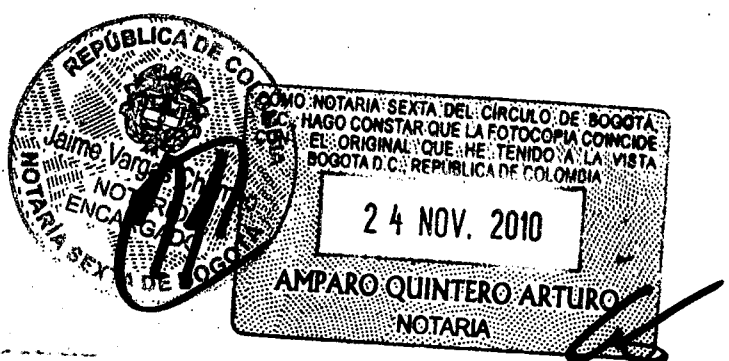
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compareció (eron) *Amirio FERRERO*
LUZ CLEMENCIA GÓMEZ
por el
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 74.58.019-1-7-1429
C.C. 35.456.054-1-7-23-25
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Guevara
LUZ CLEMENCIA GÓMEZ



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Roman MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Thomas FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

**"NEW SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING
BIBW 2992"**

for which a first application was filed in Europe
Serial No.: **EP 08157800.7** and **EP 09160297.9**
Filing Date: **June 06, 2008** and **May 14, 2009**

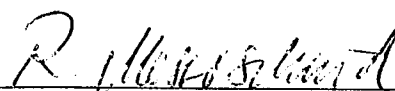
do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
residing in
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

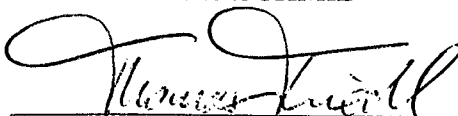
to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.
Done and signed at


Roman MESSERSCHMID

05/29/2009
Date


Thomas FRIEDL

05/29/2009
Date



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Roman Messerschmid,
geboren am 14.07.1972,
wohnhaft in 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Thomas Friedl,
geboren am 09.02.1961,
wohnhaft in 88416 Ochsenhausen, Hans-Liebherr-Strasse 48/4,

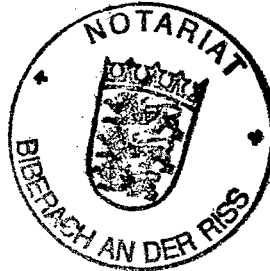
- persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 02.06.2009

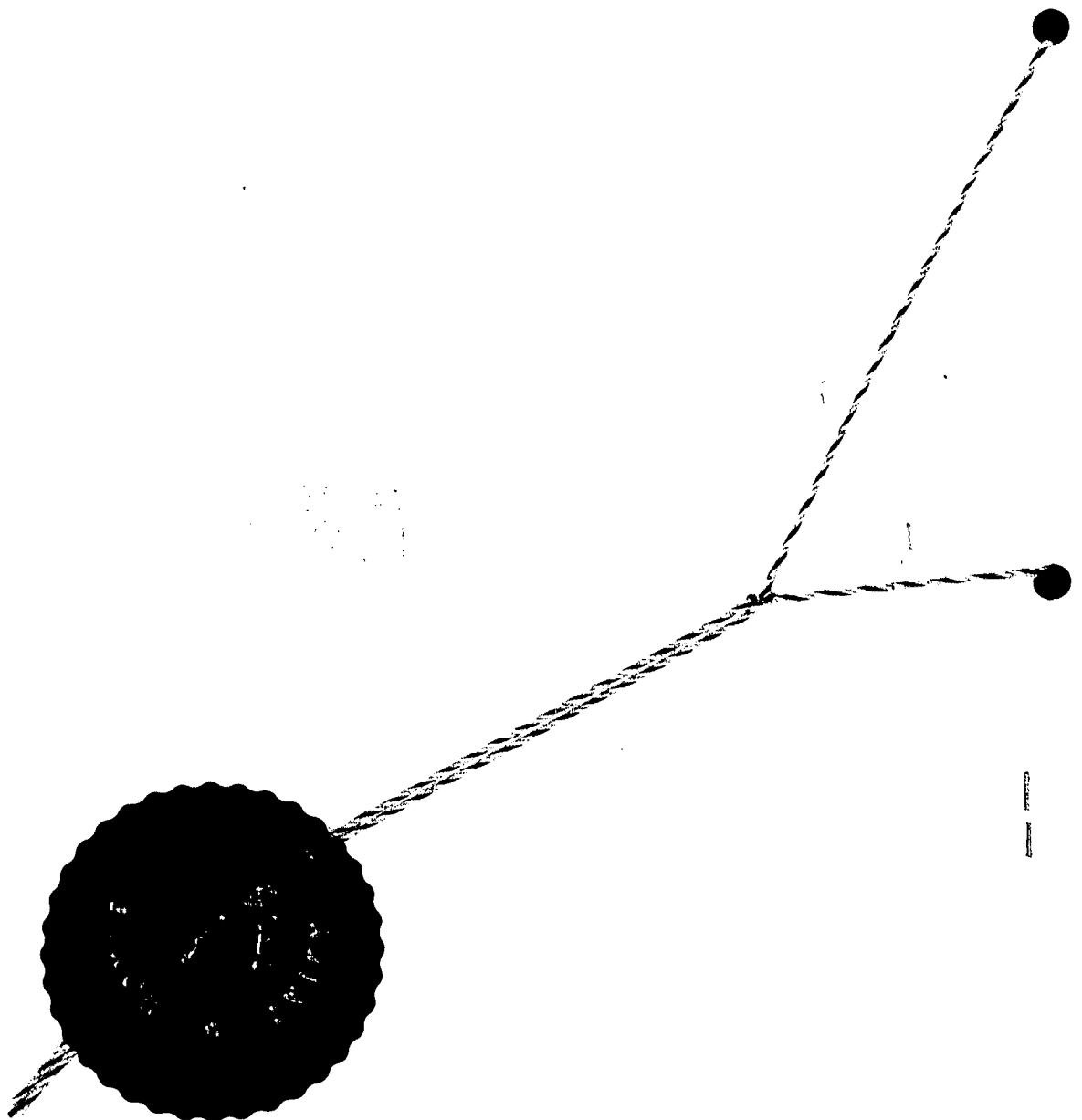
Notar

(Groß)



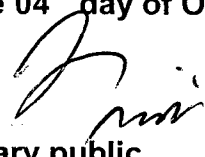
§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe:			74,97 €
			=====
Rechnungs-Nr.:	103809		

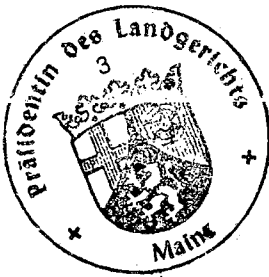
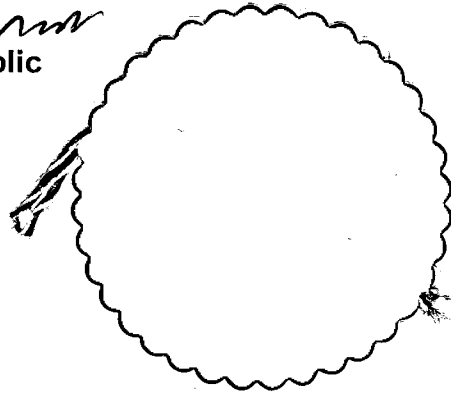
VB



Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge


Notary public



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10


Beyer
Justizbeschäftigte

APOSTILLE

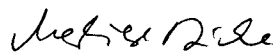
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

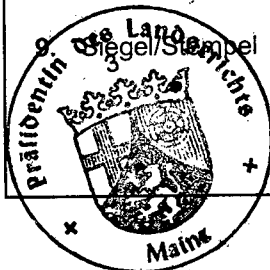
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am
Siegel/Stempel Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1825/2010

10. Unterschrift


Marliese Dicke



H

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 870/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

**COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES**

Por buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (**LOS CEDENTES**):

ROMAN MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

THOMAS FRIEDL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

Inventores de la invención relacionada con:

**““NUEVAS FORMULAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS QUE COMPRENDEN
BIBW 2992”**

Para la cual una primera solicitud fue radicada en **Europa**

No. de Serie: **EP 08157800.7 Y EP 09160297.9**

Fecha de radicación: **Junio 6, 2008 y Mayo 14, 2009**

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Sociedad domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

DADO Y FIRMADO POR: **ROMAN MESSERSCHMID**

29 MAYO, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **THOMAS FRIEDL**

29 MAYO, 2009



TRADUCCIÓN OFICIAL NO 870/2010-.

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LAS FIRMAS QUE PRECEDEN EFECTUADA EN
BIBERACH a.d. Riss, EL 2 DE JUNIO DE 2009

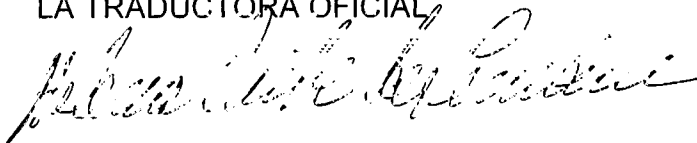
FIRMADO: ILEGIBLE. NOTARIO PUBLICO EN BIBERACH AND DER RISS
HAY SELLO DEL NOTARIO.

POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA
QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL. INGELHEIM AM RHEIN, 4 DE OCTUBRE
DE 2010.

FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1825/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL, EN
MAINZ EL 6 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



La presente traducción oficial No. 0134/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una autenticación de firma y una apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).



Registro Notarial I UR 307 / 2009
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 324 / 2009

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Roman Messerschmid,
nacido el 14.07.1972,
residente en 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,
- identificado con documento de identidad personal -
2. el señor Dr. Thomas Friedl,
nacido el 09.02.1961,
residente en 88416 Ochsenhausen, Hans-Liebherr-Strasse 42/4,
- identificado con documento de identidad personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 02.06.2009

Notario

(Gros)

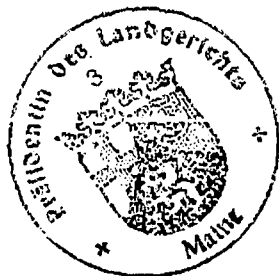


SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 59 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	63,00 €	11,97 €
Total:			74,97 €
Factura No.	103609		

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 06.10.2010

Beyer

Empleada ante la Autoridad
Judicial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario in Ingelheim
am Rhein

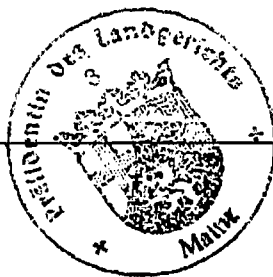
Certificado

5. en Maguncia 6. el 6 de octubre de 2010

7. por la Presidenta del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1825/2010

9. Sello/timbre 10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/147238 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/056944

(22) International Filing Date:

5 June 2009 (05.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

03157300.7 6 June 2003 (06.06.2003) EP
09160297.9 14 May 2009 (14.05.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MESSER-SCHMID, Roman** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **FRIEDL, Thomas** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz et al.**; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); EurAsian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HE, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ML, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR); OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING BIEW 2992

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical dosage form containing the active substance BIEW 2992 as the dimaleate salt, providing an immediate release profile of the active substance, further, the invention relates to compacted intermediates comprising BIEW 2992 dimaleate salt (BIEW 2992 MA₂) in form of a powder prepared using a combined roller compaction and sieving step from BIEW 2992 MA₂, intermediate blends prepared from said compacted intermediate as well as solid oral formulations providing an immediate release profile of the active substance, made from said compacted intermediate or from said intermediate blends ready for use/ingestion, e.g. capsule and tablet formulations such as uncoated or film-coated tablets prepared by direct-compression, and methods for their production.

WO 2009/147238 A1

SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING BIBW 2992

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates in one aspect to a pharmaceutical dosage form containing the active substance BIBW 2992 as the dimaleate salt, providing an immediate release dissolution profile of the drug product.

10 According to a second aspect the present invention relates to compacted intermediates comprising the precipitated dimaleate salt of BIBW 2992, abbreviated hereinafter BIBW 2992 MA₂, in form of a powder obtainable by a combined compaction (either roller compaction, briquetting or slugging) and subsequent one or multiple sieving steps from BIBW 2992 MA₂, optionally in mixture with a lubricant such as magnesium stearate, intermediate blends prepared from said compacted intermediate, as well as solid oral formulations providing an immediate release dissolution profile, made from said
15 compacted intermediate or from said intermediate blends ready for use/ingestion, e.g. as oral powders or capsule and tablet formulations such as uncoated or film-coated tablets prepared by direct-compression. The present invention also provides methods for producing the compacted intermediates, intermediate blends and solid oral formulations mentioned hereinbefore.

20 BACKGROUND OF THE INVENTION

The rate and extent to which the active ingredient is absorbed from a pharmaceutical dosage form and becomes available at the site of action is defined as bioavailability (Chen, M. L. et al. , Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645–1648). However, it is
25 rarely feasible to measure the drug at the site of action. Therefore, bioavailability is assessed based on drug concentrations in the general circulation. The systemic exposure is determined by measuring the blood or plasma concentrations of the active drug at numerous time points following the drug administration and calculation of the area under the concentration– time curve (AUC). Blood/plasma drug concentration time profiles are affected by the dynamics of dissolution, solubility, absorption, metabolism, distribution, and elimination.
30

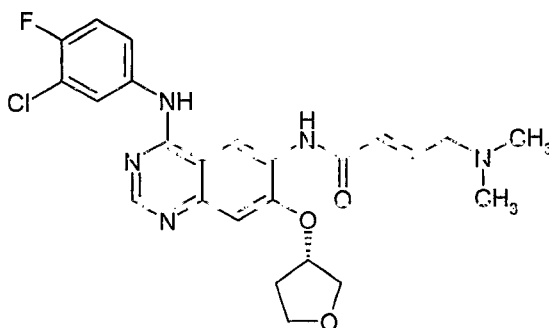
In principal drug absorption from a solid oral dosage form after administration can depend on the dissolution of the solid oral dosage form, which results from a series of simultaneous and successive processes and the permeability across the gut wall of the gastrointestinal tract. Depending on the
35 Biopharmaceutical Classification System (BCS) of the drug substance *in vitro* dissolution may be relevant to the prediction of *in vivo* plasma concentrations and therefore bioavailability (Guidance for

Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997)..

5 Based on this general consideration, *in vitro* dissolution tests for immediate release solid oral dosage forms, such as tablets and capsules, are used to assess the quality of a drug product. An immediate release product allows the ingredient or active moiety to dissolve in the gastrointestinal tract, without causing any delay or prolongation of the dissolution or absorption of the drug. Requirements for dissolution testing of immediate release products are focused in the Guidance for Industry (CDER
10 1997) "Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms", (CDER 1997) "Immediate release solid oral dosage forms – Scale up and Postapproval Changes", ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products. The most commonly employed dissolution test methods as described in the European Pharmacopeia 6.3 (6th edition) are the basket method (Apparatus 1) and the paddle method (Apparatus
15 2). The described methods are simple, robust, well standardized, and used worldwide. They are flexible enough to allow dissolution testing for a variety of drug products. The following parameters influencing the dissolution behaviour may for example be relevant for selecting the appropriate *in vitro* dissolution test conditions for an immediate release solid oral product: Apparatus, stirring speed, dissolution medium and temperature.

20

EIBW 2992 is known as the compound 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline,



25 EIBW 2992 is a potent and selective dual inhibitor of erbb1 receptor (EGFR) and erbb2 (Her2/neu) receptor tyrosine kinases. Furthermore, EIBW 2992 was designed to covalently bind to EGFR and HER2 thereby irreversibly inactivating the receptor molecule it has bound to. This compound, salts thereof such as the dimaleate EIBW 2992 MA₂ and its crystalline modification, their preparation as

21

well as pharmaceutical formulations comprising BIBW 2992 or a salt thereof are disclosed in WO 02/50043 and WO 2005/037824. These documents are incorporated by reference regarding these aspects. BIBW 2992 ES mentioned hereinafter means the compound as the free base, identical with BIBW 2992 as characterized by the formula above.

5

BIBW 2992 is suitable for the treatment of tumoral diseases, hypersecretory diseases of the lungs and respiratory tract, diseases of the gastrointestinal tract, the bile duct and gall bladder. Indications to be treated with BIBW 2992 and combination treatments are disclosed in WO 2007/054550 and WO 2007/054551.

10

General aspects of the problem underlying the invention

15

Besides the pharmacological activity of an active pharmaceutical ingredient (API) there are a variety of physical or physicochemical characteristics of the active substance relevant for the preparation of solid oral dosage forms, as oral powders, granules, pellets, tablets, capsules, chewable tablets, dispersible tables, troches or lozenges. To achieve adequate formulation characteristics, as correct assay, content and mass uniformity, chemical and physical stability of the drug product and a proper dissolution rate, also the characteristics of the product intermediates have to be adequate for robust, fast and cost efficient processing.

20

Without being restrictive, examples of these parameters relevant for processing of the active agent (the drug substance) are

25

the stability of the drug substance under various environmental conditions which strongly may influence the stability of the final pharmaceutical formulation (the drug product), and physical characteristics of the drug substance such as bulk densities (i.e. poured and tapped density) or deriving hausner factor (Table 1), particle morphology, shape, the ratio of length to width for needles, size distribution, electrostatic charging and surface adhesive properties, which may vary due to precipitation and drying conditions of the drug substance. These characteristics may significantly influence key features for processing of the drug substance into a final formulation, such as flowability and compressibility.

30

Table 1: Hausner Factor and corresponding Flow Properties

Hausner Factor	Flow Properties
1.05- 1.18	Excellent
1.14- 1.19	Good
1.22- 1.27	Acceptable
1.30- 1.54	Bad
1.49- 1.61	Very bad
> 1.67	No flow

The Hausner factor is the ratio of bulk volume to compacted volume, calculated by the formula bulk density/tapped density. Bulk density is measured according to Ph. Eur. 2.9.15 (European Pharmacopoeia, 4. Ed.) as poured density. The tapped density is measured according to Ph. Eur. 2.9.15 (see also Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], Verlag Chemie, 5th Edition, page 148). The Hausner factor is a measure for the flowability/compressibility of powders and ideally should be close to 1.

These characteristics are important to impede segregation of the API inside the powder mixture during its movement e.g. in pipes, hopper and feeder of the tablet press. They ensure a reproducible and uniform API content within one drug product batch, particularly in low dose formulations or direct compression processes. Furthermore, these characteristics greatly influence parameters such as the flowability, compressibility, cohesiveness and lubrication of the drug substance or of mixtures thereof with excipients and thus may be critical to processability in automated production.

For production of tablets free flow of material into the die is necessary to ensure adequate and reproducible tablet mass and tablet hardness. The material must also possess some degree of cohesiveness to keep the compact from crumbling and falling apart on handling. Lastly, the material should have a degree of lubrication in order to minimize friction between material, punches and dies during tableting and to allow for the removal of the tablet. With regard to compactions to be used as final dosage forms, they must also possess a suitable degree of hardness, disintegration ability and speed and uniformity.

Finally, the properties of the pharmaceutical composition as such decisively contribute to the bioavailability of the active agent and hence efficacy of the medicament in the intended medical use.

23

In order to improve such properties of the drug substance which are relevant to manufacture the active compound into a solid oral pharmaceutical formulation meeting the criteria/standards defined by the regulatory authorities and the specific needs given by the therapeutic target profile (such as a defined bioavailability and pharmacokinetic profile) several physical or physicochemical processes may be applied, e.g. recrystallization, transformation into different polymorphic forms, mixture with several excipients or auxiliary material, comminution in order to reduce the particle size to a suitable level, or transformation of the drug substance into intermediate solid forms which may be further processed, such as conversion of powders to granules.

Comminution in its broadest sense is the mechanical process of reducing the size of particles or aggregates and embraces a wide variety of operations including cutting, chopping, grinding, crushing, milling, micronizing and trituration. Materials are often comminuted to improve compressibility. Compressibility of materials is influenced significantly by particle size or surface area of the particle.

Since degradation and/or amorphization of the pharmaceutically active substance as a side effect of the grinding (or micronising) has to be avoided as far as possible, in spite of the hard conditions required during the process, it is absolutely essential that the active substance should be highly stable throughout the grinding process. Only if this is fulfilled it is possible to produce a homogeneous pharmaceutical formulation which always contains the specified amount of active substance in reproducible manner.

Also the process of comminution is influenced by material properties as shape or melting point. Materials inadequate in these aspects might block the grinding chamber during the process uneconomically interrupting it which makes cleaning operations necessary.

Conversion of powders to granules (a small cohesive mass made up of a plurality of powder particles) may be a further approach covering inadequate physico-chemical API characteristics frequently offering a number of advantages including improving uniformity of the blend, improving uniformity of particle size, reducing dust hazards, allowing improved product flow, improving uniform bulk density, controlling particle hardness and improving dispersability. The most commonly employed granulation methods are wet-granulation, dry-granulation and hot-melt granulation.

In wet-granulation, a liquid binder solution is combined with a bed of mixed powders to mass the particles together into granules. The damp mass is then screened, dried and milled to the desired size.

The mass may also be dry screened, lubricated and compressed or extruded through a perforated screen and then dried. In drying, it is often desirable to maintain a residual amount of moisture in the granulation in order to maintain a hydrated state and to reduce static electric charges on the particles. Moisture content of the granulation should be uniform. Wet granulation suffers from a number of disadvantages. A chief disadvantage is the number of separate steps involved, as well as the time and labor necessary to carry out the procedure. Further, the use of aqueous solvents is limited by the stability of the product to be granulated. Explosion concerns and environmental regulations may limit the use of certain organic solvents.

- 10 Dry granulation may be used if the materials have sufficient inherent binding or cohesive properties to form granules. Dry granulation refers to the process of granulating without the use of liquids. In order for a material to be dry granulated at least one of its constituents, either the active ingredient or a diluent, must have cohesive properties. Dry granulation may be performed by a process known as "slugging." In "slugging" the material to be granulated is first made into a large compressed mass or
- 15 "slug" typically by way of a tablet press using large flat-faced tooling (an example of a linear press is illustrated in U.S. Pat. No. 4,880,373). A fairly dense slug may be formed by allowing sufficient time for the air to escape from the material to be compacted. Compressed slugs are then comminuted through a desired mesh screen manually or automatically as, for example, by way of a comminuting mill. Formation of granules by "slugging" is also known as precompression. When tablets are made
- 20 from the granulated slugged material, the process is referred to as the "double compression method."

- Dry granulation may also be performed using a "roller compactor." In a roller compactor material particles are consolidated and densified by passing the material between two high-pressure rollers. The densified material from a roller compactor is then reduced to a uniform granule size by milling. The
- 25 uniform granules may then be mixed with other substances, such as a lubricant, to tablet the material (as, for example, by way of a rotary tableting machine). In addition to pharmaceutical use, roller compaction is used in other industries, such as the food industry, animal feed industry and fertilizer industry.

- 30 Dry granulation of the API with excipients, predominantly binders like sugars, inorganic materials, as calcium hydrogen phosphate, cellulose or its derivatives, may be an efficient and useful method of granulation. Especially when the API is susceptible for moisture and stability of the final product may be affected by wet-granulation techniques.

- 35 But it also bears challenges, as compressibility of the obtained granules decreases for a second

compaction step to tablets. As a result by compressing dry granulated powders into tablets, lower tablet hardness and retarded disintegration is achieved, mainly by reduction of the porosity of the system. If porosity is too low, no water can be channelled into the tablet core supporting disintegration. Therefore often only parts of the employed excipients are added in the dry granulation step to ensure adequate hardness and disintegration speed of the tablet.

Roller compaction as most common dry granulation process is capable of handling a large amount of material in a short period of time. As a special subtype briquetting utilizes special designed compaction rolls which divides the compacted powder in pieces (briquettes). Dry granulation by "slugging" may be slow, inefficient, and many times requires several attempts at a successful formulation to ensure material flow. For dry granulation the compaction force in extend and uniformity of distribution is essential in regard to uniformity of granules' porosity to ensure uniform hardness and disintegration of the final product.

Melt granulation is a process by which powders are agglomerated with the aid of a binder, in either a molten state or a solid state that melts during the process. The apparatus of choice is a high-shear mixer, where the temperature of a powder can be raised above the melting point of a meltable binder by either a heating jacket or frictional forces generated by the impeller blades. Determination of the granulation end-point regarding temperature is crucial for the melt granulation. Therefore the process is difficult to control. Furthermore, often the granulation mass adheres to the walls of the granulator bowl generating a not uniform mass regarding distribution of the components, content uniformity of the API and particle size distribution.

EP 0 241 126 A1 discloses a pharmaceutical composition comprising granules consisting of an aggregate of crystals of ibuprofen, providing better flow properties than bulk crystalline ibuprofen. The composition is produced by compaction of crystalline ibuprofen to form a granular aggregate containing no excipients. The processes used for compaction include compaction between rollers, extrusion or compaction in a granulation bowl.

EP 0 172 014 A1 discloses a pharmaceutical composition in granular form suitable for further processing comprising 85 to 99% by weight of ibuprofen, 15-1 % by weight of croscarmellose sodium and, optionally, 0.4 to 1 % by weight of colloidal silicon dioxide as excipients, prepared by passing the mixture through a roller compactor or a slugging operation and screening the compacted or slugged composition through a vibratory sieve or series of screens.

26

Specific aspects of the problem underlying the invention

BIEW 2992 MA₂ as described in WO 2005/037824 shows the following challenging physico-chemical properties relevant for processability in the preparation of a solid oral dosage form:

5

- susceptibility against moisture affecting the chemical stability of the API and leading to decrease of the active principle and increase of contamination with hydrolytic degradation products;
- needle shape of the precipitated active ingredient, causing
 - a high variation of its low poured density due to random arrangement and length of the needles ,
 - poor flow properties due to increased resistance of the needles to align in flow direction,
 - capping or laminating of tablets during a direct compression process due to entrapment of too much air inside the final blend,
 - low compressibility, also in combination with additional excipients such as binders or fillers
- leading to mechanically weak granules in a dry-granulation process with subsequent segregation tendencies of the API during tableting due to crumbeling of these granules, and
- adhesive properties of the API on surfaces due to increased electrostatic charging leading to a selective reduction of BIEW 2992 MA₂ in a powder mixture during processing and therefore lack of API in the produced tablets, which would show in a inadequate assay value.

10

15

20

Precipitated BIEW 2992 MA₂ exhibits a random variability of its poured densities. They range from 0.12 to 0.40 g/mL, caused by different needle lengths (Table 2).

Table 2: Batch-to-batch variability of bulk densities of un-milled BIEW 2992 MA₂

Batch #	Poured density (ρ_P) [g/mL]	Tapped density (ρ_T) [g/mL]	Hausner Factor (ρ_T/ρ_P)
0	0.23	0.28	1.20
1	0.12	0.16	1.33
2	0.40	0.43	1.08
3	0.31	0.39	1.26

25

The variation of more than 100% is unacceptable for a robust manufacturing process. Especially in formulations containing amounts of API greater than 10% the effect on a direct compression is predominant by the lack of dilution which would equilibrate or cover the unfavourable physico-

chemical properties of BIBW 2992 MA₂ as explained in the following:

BIBW 2992 MA₂ powder as obtained has poor flowability when used in a direct tableting process. This requires a substantial reduction of the standard tableting speed and causes high variation of compaction force and tablet mass due to incomplete filling of the dies. Since the powder is very voluminous the target tablet mass and acceptable tablet hardness can not be achieved. Furthermore, high compaction forces applied in the tableting process leads to capping whereas low compaction forces lead to sticking of the tablets.

The aim of the subject invention therefore is to provide BIBW 2992 MA₂ in a solid powdery form suitable for further processing into solid pharmaceutical formulations for oral administration in commercial scale which meets the stringent requirements imposed on pharmaceutical compositions. This has to be achieved regardless to the initial bulk densities as discussed above.

Several approaches to improve the properties of BIBW 2992 MA₂ drug substance relevant for processability in production scale, that is to transform the drug substance into a suitable form for the manufacture of a solid oral pharmaceutical composition failed, e.g. re-crystallization experiments did not yield BIBW 2992 MA₂ meeting the required properties.

For precipitated actives with the displayed physico-chemical properties usually various granulation techniques are applied. Wet granulation was not suitable, as the API underwent hydrolytical decomposition and further degradation reaction during processing.

Experiments with precipitated API using dry granulation processing yielded a product varying in poured density with poor physical stability of the granules. As a result the API did not form a persistent union with the other excipients and separated during the further processing. Hence the needles of BIBW 2992 MA₂ ascended during movement in the mixture leading to a not uniform blend. Therefore the content of the first tablets produced was too low while the tablets in the end contained an excess of API. In total the uniformity of the API content uniformity in the batch was inadequate. Furthermore, disintegration and hardness of the tablets obtained from the dry-granulated API was dissatisfactory due to the twofold compaction of the mixture.

Whereas experiments with milled API applying dry granulation yielded stable granules with excellent content unity and a product not containing needle-shaped crystals in the final blend, disintegration of the tablets obtained was unsatisfactorily prolonged due to increased surface area of the soluble API.

28

Further drawbacks were a high amount of fines in the granules leading to variation of the compression force.

Hot melt granulation with precipitated API also yielded stable granules with excellent content
5 uniformity and a product not containing needle-shaped crystals in the final blend, nevertheless, drawbacks of this approach were variation of the compression force needed to tablet the granules, a variation of poured density of the product and a tendency to form wall-adhesions inside the granulation bowl of the mixer.

10 The results summarized hereinbefore show that, practically, it is not possible to ensure a robust process and constant drug product quality for the varying physico-chemical characteristics of BIEW 2992 MA₂, simply applying standard state-of-the-art techniques by routine.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

15

According to a first aspect the aim of the present invention is to obtain a pharmaceutical dosage form for the above drug substance which meets adequate bioavailability requirements for the desired target dosage range and which is further characterized by a specific immediate release profile range providing an appropriate plasma concentration-time profile of the active principle. Such specific
20 release profile characteristic is not known from the prior art for this drug substance.

20

A first object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release dissolution profile over the entire physiologically relevant pH range from pH 1 - 6.8 and water (900 mL dissolution medium, 50/75 rpm agitation speed
25 and a temperature of 37°C). The dissolution characteristics comply to recommended acceptance criteria for immediate release solid oral dosage forms of not less than 85% (Q = 80%) dissolved in 60 minutes or less (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997). Preferably, not less than 85% (Q = 80%) of the
30 active substance BIEW 2992 MA₂ (API salt), is dissolved in 30 minutes or less, more preferred within 15 minutes.

30

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which, under the above conditions, exhibits comparable *in vitro* dissolution profiles independent from a dosage strength

of 1 to 160 mg of the active substance, preferably within a dosage strength range of 5 to 100 mg, or, more preferred, within a dosage strength range of 5 to 50 mg.

5 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile in which the maximum concentration of the analyte/active substance in plasma at steady state ($C_{max,ss}$) increases in a dose-proportional manner, preferably when the dose range of the active substance is between 10 and 160 mg, preferably between 10 and 100 mg.

10 Any ranges provided in connection with the present invention are meant to include the limiting values, e.g. a range defined as "between 10 and 160 mg" includes the lower and upper limiting value of 10 and 160 mg.

15 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile in which the dose-normalized maximum concentration of the analyte/active substance in plasma at steady state ($C_{max,ss,norm}$) is similar for different doses, preferably when the dose range of the active substance is between 10 and 160 mg, preferably between 10 and 100 mg.

20 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile in which the area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss}$) increases in a dose-proportional manner, preferably when the dose range of the active substance is between 10 and 160 mg, preferably between 10 and 100 mg.

25 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile in which the dose-normalized area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss,norm}$) is similar for different doses, preferably when the dose range of the active substance is between 10 and 160 mg, preferably between 10 and 100 mg.

30 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile, characterized in that it reaches a maximum plasma concentration in the plasma of cancer patients between 0.75 and 7 hours, preferably

with a median value between 1 to 6 hours after single dose as well as at steady state.

5 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients with various advanced solid tumors is at least within a range of 5 ng/ml and 100 ng/ml, with a geometric mean value between 15 to 35 ng/ml, if a dosage form comprising 20 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

10 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients with various advanced solid tumors is at least within a range of 5 ng/ml and 30 ng/ml, with a geometric mean value between 25 to 120 ng/ml, if a dosage form comprising 30 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily
15 for a period of at minimum 14 days.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients with various advanced solid tumors is at
20 least within a range of 5 ng/ml and 230 ng/ml, with a geometric mean value between 25 to 120 ng/ml, if a dosage form comprising 40 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance
25 BIEW 2992 MA₂ which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients with various advanced solid tumors is at least within a range of 5 ng/ml and 230 ng/ml, with a geometric mean value between 35 to 120 ng/ml, if a dosage form comprising 50 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

30

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form, wherein it is an orally deliverable dosage form.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which is in the form

31

of a tablet, capsule, pellets, powder or granules.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for use as medicament.

5

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for use as pharmaceutical composition with an antiproliferative activity.

10

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases.

15

A further object of the present invention is the use of the above pharmaceutical dosage form for the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases.

20

A further object of the present invention is a process for the treatment and/or prevention of a disease or condition selected from oncological diseases, characterised in that an effective amount of the above defined pharmaceutical dosage form is administered orally to a patient once or several times daily.

25

According to a second aspect the present invention is directed to a compacted intermediate comprising BIBW 2992 MA₂ in form of a powder obtainable by a combined compaction (either roller compaction, briquetting or slugging) and subsequent sieving of the compacted active, optionally in mixture with a lubricant, to adjust and equilibrate its bulk properties and therefore ensure its suitability for further processing into a finished dosage form.

30

A further object of the present invention is directed to intermediate and final blends prepared from said compacted intermediate, suitable for further processing in the preparation of solid oral dosage forms.

A further object of the present invention is directed to solid oral formulations made from said compacted intermediate or from said intermediate blends or from said final blends, ready for use/ingestion, e.g. capsule and tablet formulations such as uncoated or film-coated tablets prepared by direct-compression

35

A further object of the present invention is directed to methods for producing the compacted intermediates, intermediate blends and solid oral formulations mentioned hereinbefore.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Dissolution characteristics and pharmacokinetic properties

5 The dissolution tests for performing the *in vitro* comparison of four dosage strengths (20, 30, 40, 50 mg) of BIEW 2992 MA₂ film-coated tablets described in the Examples (Table 4) use Apparatus 2 (paddle) according to European Pharmacopeia 6.2, and are described in the following:

- | | | |
|----|--|--|
| | Instrument: | Apparatus 2 (paddle) |
| | Paddle speed: | 50/75 rpm |
| 10 | Dissolution medium: | 0.05 M phosphate buffer pH 6.8
Mc Ilvaine buffer pH 4.0
0.1 M HCl pH 1
water (50 rpm) |
| | Volume: | 900 ml |
| 15 | Sampling time points: | 5, 10, 15, 20, 30 min |
| | Number of tablets (n): | 12 per dose strength |
| | Concentration measurement in the dissolution vessels was performed with HPLC-UV. | |

20 The dissolution profiles obtained with the 20, 30, 40, and 50 mg dosage strengths of BIEW 2992 MA₂ film-coated tablets according to the invention at pH 1.0, 4.0, 6.8, and water respectively, are shown in Figures 6 - 9. The mean values obtained for a sample of 12 film-coated tablets per batch and the y-error bars represent the calculated 95% confidence intervals. As can be seen from Figures 6 - 8 all four dosage strengths dissolved more than 85% after 15 minutes. Therefore, all four dosage strengths of the formulation are deemed equivalent. Based on the similar rapid *in vitro* dissolution behaviour of the
25 four dosage strengths (20, 30, 40, 50 mg) of BIEW 2992 MA₂ film-coated tablets equivalent *in vivo* performance is expected.

In four Phase I studies in cancer patients with various advanced solid tumors the pharmacokinetic (PK) characteristics of BIEW 2992 were analyzed. Representative for all of the studies and all the
30 tested dose groups (10 to 100 mg) the 40 mg dose group from one trial is being described in more detail. The individual and geometric mean (gMean) plasma concentration time profiles of BIEW 2992 after administration of 40 mg on day 27 (once daily administration) of Treatment Period 1 (first 28 days of treatment) are displayed in Figure 10. BIEW 2992 plasma concentrations increased after oral administration with peak plasma concentrations mostly around 2-5 hours after dosing. Plasma
35 concentrations declined within the next hours (up to 9 h after dosing), displaying a first disposition

phase. A second disposition phase was observed in the time interval from 9 h to 24 h post dose. Based on these data, BIBW 2992 exhibited at least biexponential disposition kinetics.

Figure 10 shows a high inter-individual variability of the plasma concentrations of the individual (n=17) patients of the 40 mg dose group. The variability (gCV = geometric coefficient of variation) of the plasma concentrations of the active substance at the different time points was 109 - 159 % up to 9 hours after drug administration but 66.9 to 72.9 % at later time points (24 hours after drug administration).

In four Phase I trials in cancer patients with various advanced solid tumors with BIBW 2992 monotherapy as well as in one trial of BIBW 2992 therapy together with docetaxel there was no sign for a deviation from a dose proportional increase in AUC and C_{max} of the active substance observed through visual inspection neither after single dose nor at steady state for once daily dosing. As a consequence, in cancer patients gMean $C_{max,ss}$ and $AUC_{\tau,ss}$ of the active substance increased in a dose-proportional manner after single dose and at steady state, for qd (once daily) dosing. Representative for all C_{max} as well as AUC values from the four phase I monotherapy trials the respective PK parameters at steady state are displayed in Figures 11 and 12. Representative for all C_{max} as well as AUC values from the phase I combination trial of BIBW 2992 together with docetaxel the respective PK parameters of BIBW 2992 are displayed in Figures 13 and 14. There was no deviation from dose-proportionality observed for drug plasma concentrations measured before drug administration at steady state ($C_{pre,ss}$) in cancer patients in various clinical trials, found through visual inspection (data not shown).

Solid formulations comprising BIBW 2992 MA₂ and methods for their preparation

It was found that the problem underlying the subject invention is solved by applying a compaction step (either roller compaction, briquetting or slugging) of the active ingredient BIBW 2992 MA₂ for densification of the material and one or multiple subsequent sieving steps for breaking-up of the ribbon as well as further particle size reduction and dispersion of the API prior to blending with all excipients and further direct compression.

Compacted intermediate comprising BIBW 2992 MA₂

One object of the present invention is directed to a compacted intermediate comprising BIBW 2992 MA₂ in form of a powder obtainable by a compaction step selected from roller compaction,

briquetting or slugging, combined with at least one sieving step from BIBW 2992 MA₂ after compaction, optionally in mixture with a lubricant.

5 The compacted intermediate according to the invention in its broadest embodiment is BIBW 2992 MA₂ in form of a powder, comprising a lubricant in an amount of 0 to 2.0 % calculated on the amount of API salt.

It is characterized by the following parameters:

10 Particle size distribution can be specified in the ranges according to Ph.Eur. 2.9.35 (European Pharmacopeia, 6.02 Ed.).

"x10" means a particle size corresponding to 10 per cent of the cumulative undersize distribution.

"x50" means a median particle size, i.e. 50 per cent of the particles are smaller and 50 per cent of the particles are larger than x50.

"x90" means a particle size corresponding to 90 per cent of the cumulative undersize distribution.

15

- In the broadest embodiment the particle size distribution is characterized by the ranges $x_{10} < 200 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$;
- preferably by the ranges $x_{10} < 100 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 200 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 400 \mu\text{m}$;
- and, most preferred and as exemplarily shown in Figure 4 and Figure 5, by the ranges:
- 20 - $x_{10} < 5 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 100 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 200 \mu\text{m}$ and $x_{100} < 1000 \mu\text{m}$.
- Poured Density (ρ_p) can be specified in the ranges: $0.2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1.0 \text{ g/mL}$
- Hausner Factor (HF) can be specified in the ranges: $1.00 < \text{HF} < 1.30$.

25 **Intermediate blends prepared from the compacted intermediate of BIBW 2992 MA₂**

A further object of the present invention is directed to intermediate and final blends prepared from the compacted intermediate comprising BIBW 2992 MA₂, suitable for further processing in the preparation of solid oral dosage forms, as defined hereinbefore with regard to the compacted
30 intermediate.

Intermediate and final blends according to the invention in their broadest embodiments are characterized by contents selected from components (a) to (g):

(a) compacted intermediate of BIBW 2992 according to the first object of the invention in an

amount of about 1 to 99 % by weight,

(b) optionally one or more carriers in an amount of about 10 to 99 % by weight,

5 (c) one or more binders in an amount of about 0 to 99 % by weight, preferably 1 to 99 % by weight,

(d) one or more glidants in an amount of about 0 to 10 % by weight, preferably 0.1 to 10 % by weight,

10 (e) one or more disintegrants in an amount of about 0 to 10 % by weight, preferably 0.1 to 10 % by weight,

(f) one or more lubricants in an amount of about 0 to 10 % by weight, preferably 0.1 to 10 % by weight, and

15 (g) 0 to 10 % by weight of further excipients and/or adjuvants,

wherein presence of at least one of components (b) to (g) is mandatory but also two up to at most all
20 six of the optional components (b) to (g) are allowed to be present in addition to component (a) in the intermediate and final blends, the sum of all components adding to 100%.

For the avoidance of doubt, the primary purpose of glidants is to improve flowability of a powder whereas lubricants prevent ingredients from clumping together, e.g. from sticking to the tablet punches
25 or capsule filling machine. Lubricants also ensure that tablet formation can occur with low friction between the solid and die wall.

As a matter of course any of the auxiliary components (a) to (g) mentioned generically or specifically
30 must be edible and pharmacological acceptable.

The carrier component (b) may be
solid organic, as

— sugars,

(e.g. monosaccharides like glucose; oligosaccharides like sucrose, or disaccharides, as lactose
35 in various crystalline modifications, as precipitated, spray-dried, drum-dried, or co-processed

with further excipients as microcrystalline cellulose, or sorbitol, mannitol, xylitol, lactitol, erythritol, dulcitol, ribitol, erythritol),

- cellulose and its derivatives (e.g. powdered cellulose or microcrystalline cellulose)
- starch or modified starches (e.g. pre-gelatinized, or partially hydrolysed),

5 or solid inorganic, as

- calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, hydroxyl apatite, calcium sulphate, calcium carbonate,

or semisolid as

- lipids or paraffin.

10

The binders (c) may be selected from

- cellulose and/ or its derivatives as microcrystalline cellulose, ethylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose,
- starch or modified starches (e.g. pre-gelatinized, or partially hydrolysed),
- 15 - polyethyleneglycols
- polyvinylpyrrolidones (e.g. Kollidon® K30), polyvinylacetates, polyvinylalcohols or copolymerisates thereof (e.g. Copovidone).

15

The glidants (d) may be selected from colloidal silica, light anhydrous silicic acid, crystalline

20

cellulose, talc, or magnesium stearate.

The disintegrants (e) may be selected from sodium starch glycolate, croscopolidone, croscarmellose, sodium carboxymethylcellulose and dried corn starch.

25

The lubricants (f) may be selected from stearic acid, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, glycerol tribehenate or polyethylene glycol.

The further excipients and/or adjuvants may be selected from any other components not falling under the definitions of components (b) to (f) or not specifically mentioned for components (b) to (f). Only exemplary, coloring agents including dyes and pigments such as iron oxide red or yellow, and titanium dioxide would fall under this category.

30

Preferred embodiments (1) and (2) of the intermediate blends according to the invention are characterized as follows (amounts are provided in % by weight of total intermediate blend):

37

- | | | | | |
|---|-----|-------|---|-------------|
| 5 | (1) | (1.1) | Compacted intermediate of BIEW 2992 MA ₂ : | 5 % - 50% |
| | | (1.2) | Carrier/binder or combination thereof: | 55% - 95% |
| | | (1.3) | Disintegrant: | 0.5% - 3.0% |
| | | (1.4) | Glidant: | 0.1% - 2.0% |
| | | (1.5) | Lubricant: | 0% - 2.0% |
| | | (1.6) | Further excipients and/or adjuvants | 0 to 5 %. |

10 Any binary, ternary, quaternary or quinary combination comprising (1.1) and 1, 2, 3 or 4 of (1.2), (1.3) (1.4), (1.5) and (1.6), wherein the amounts of the components provided have been corrected due to absent components, are understood to be further preferred embodiments of intermediate blends.

- | | | | | |
|----|-----|-------|---|------------|
| 15 | (2) | (2.1) | Compacted intermediate of BIEW 2992 MA ₂ : | 15 % - 30% |
| | | (2.2) | Carrier/binder or combination thereof: | 75% - 85% |
| | | (2.3) | Disintegrant: | 1.5%- 2.5% |
| | | (2.4) | Glidant: | 0.1%- 1.0% |
| | | (2.5) | Lubricant: | 0% - 1.0% |
| | | (2.6) | Further excipients and/or adjuvants | 0 to 3 %. |

20 Any binary, ternary, quaternary or quinary combination comprising (2.1) and 1, 2, 3 or 4 of (2.2), (2.3) (2.4), (2.5) and (2.6), wherein the amounts of the components provided have been corrected due to absent components, are understood to be further preferred embodiments of intermediate blends.

25 Preferred embodiments (3), (4) and (5) of the final blends according to the invention are characterized as follows (amounts are provided in % by weight of total final blend):

- | | | | | |
|----|-----|-------|---|------------|
| 30 | (3) | (3.1) | Compacted intermediate of BIEW 2992 MA ₂ : | 5 % - 50% |
| | | (3.2) | Carrier/binder or combination thereof: | 55% - 95% |
| | | (3.3) | Disintegrant: | 0.5%- 3.0% |
| | | (3.4) | Glidant: | 0.1%- 2.0% |
| | | (3.5) | Lubricant: | 0.5%- 3.0% |
| | | (3.6) | Further excipients and/or adjuvants | 0 to 1 %. |

35 Any binary, ternary, quaternary or quinary combination comprising (3.1) and 1, 2, 3 or 4 of (3.2), (3.3) (3.4), (3.5) and (3.6), wherein the amounts of the components provided have been corrected due to

absent components, are understood to be further preferred embodiments of intermediate blends.

- 5
- (4)

(4.1)

Compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂:

25 % - 35%

(4.2)

Carrier or Combination thereof:

75% - 85%

(4.3)

Disintegrant:

0.5%- 3.0%

(4.4)

Glidant:

0.1%- 2.0%

(4.5)

Lubricant:

0.5%- 3.0%

(4.6)

Further excipients and/or adjuvants

0 to 1 %.

10

Any binary, ternary, quaternary or quinary combination comprising (4.1) and 1, 2, 3 or 4 of (4.2), (4.3) (4.4), (4.5) and (4.6), wherein the amounts of the components provided have been corrected due to absent components, are understood to be further preferred embodiments of intermediate blends.

- 15
- (5)

(5.1)

Compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂:

10 % - 25%

(5.2)

Carrier or Combination thereof:

75% - 85%

(5.3)

Disintegrant:

0.5%- 3.0%

(5.4)

Glidant:

0.1%- 2.0%

(5.5)

Lubricant:

0.5%- 3.0%

(5.6)

Further excipients and/or adjuvants

0 to 1 %.

20

Any binary, ternary, quaternary or quinary combination comprising (5.1) and 1, 2, 3 or 4 of (5.2), (5.3) (5.4), (5.5) and (5.6), wherein the amounts of the components provided have been corrected due to absent components, are understood to be further preferred embodiments of intermediate blends.

25

Solid oral formulation ready for use/ingestion

Solid oral formulations ready for use/ingestion made from the compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂ or from intermediate blends comprise powders, granules, pellets, tablets, capsules, chewable tablets, dispersible tables, troches and lozenges.

30

Capsule formulations according to the invention comprise the powdery compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂, an intermediate blend comprising the powdery compacted intermediate, pellets or granules obtained by conventional wet-, dry or hot-melt granulation of a suitable intermediate blend, filled in conventional capsules, e.g. hard gelatin or HPMC capsules.

35

Tablet formulations according to the invention comprise such tablets obtained by direct compression of a suitable final blend or by tableting of pellets or granules obtained by conventional wet-, dry or hot-melt granulation of a suitable intermediate blend.

- 5 The tablet formulations according to the invention may be uncoated or coated, e.g. film-coated, using suitable coatings known not to negatively affect the dissolution properties of the final formulation. For instance the tablets can be provided with a seal coat for protection of the patients environment and clinical staff as well as for moisture protection purposes by dissolving a high molecular weight polymer as polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl-methylcellulose together with plasticizers,
- 10 lubricants and optionally pigments and tensides in water or organic solvent as acetone and spraying this mixture on the tablet cores inside a coating equipment as a pan coater or a fluidized bed coater with wurster insert.

- Additionally, agents such as beeswax, shellac, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate,
- 15 zein, film forming polymers such as hydroxypropyl cellulose, ethylcellulose and polymeric methacrylates can be applied to the tablets, provided that the coating has no substantial effect on the disintegration/dissolution of the dosage form and that the coated dosage form is not affected in its stability.

- 20 After the dosage form is filmcoated, a sugar coating may be applied onto the sealed pharmaceutical dosage form. The sugar coating may comprise sucrose, dextrose, sorbitol and the like or mixtures thereof. If desired, colorants or opacifiers may be added to the sugar solution.

- The solid oral formulations according to the present invention preferably contain 1 to 150 mg, more
- 25 preferably 5 to 100 mg, of the API, based on BIBW 2992 (the amounts given in this paragraph and for the total composition of tablet formulations hereinafter are recalculated from the amounts of BIBW 2992 MA₂ to refer to the content of the free base BIBW 2992). Presently preferred forms comprise 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 or 100 mg of BIBW 2992, respectively.

- 30 For instance, the total composition of tablet formulations according to the invention may vary within the following ranges, with the proviso that the proportional composition given above with respect to the intermediate blends is met:

- 1 to 150 mg of BIBW 2992,
- 35 50 to 500 mg of carrier, binder or combination thereof

0.1 to 5 mg of a glidant,
1 to 15 mg of a disintegrant,
1 to 15 mg of a lubricant,

5 preferably

20 to 70 mg of BIEW 2992,
120 to 500 mg of carrier, binder or combination thereof
0.5 to 5 mg of a glidant,
10 2.5 to 15 mg of a disintegrant,
2.5 to 15 mg of a lubricant,

Solid formulations of the present invention tend to be low hygroscopic. They may be packaged using PVC-blisters, PVDC-blisters or a moisture-proof packaging material such as aluminium foil blister packs, alu/alu blister, transparent or opaque polymer blister with pouch, polypropylene tubes, glass bottles and HDPE bottles optionally containing a child-resistant feature or may be tamper evident. The primary packaging material may comprise a desiccant such as molecular sieve or silica gel to improve chemical stability of the API. Opaque packaging such as colored blister materials, tubes, brown glass bottles or the like can be used to prolong shelflife of the API by reduction of photodegradation.

20

Process for preparing compacted intermediates, intermediate blends and solid oral formulations

25

Another object of the present invention is directed to methods for producing the compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂, the intermediate blends and the solid oral formulations mentioned hereinbefore.

Process for preparing compacted intermediates

30

The compacted intermediate comprising BIEW 2992 MA₂ in form of a powder is obtainable by a compaction step selected from roller compaction, briquetting or slugging, combined with at least one sieving step additional to the break-up of the ribbon or briquettes, (Figure 1), optionally in mixture with a lubricant.

41

The roller compaction step was introduced for densification of the material (see Table 3), which may have

- a variability of the poured density between 0.10 and 0.4 mg/mL (see Table 1) and
- a Hausner Factor between 1.05 and 1.61 (see Table 1).

5 **Table 3:** Powder and Tablet Characteristics of BIBW 2992 MA₂ before and after introduction of Roller Compaction and Sieving

Drug Substance Batch	1	1	1	1	2	3
Poured density [g/mL]	0.12	0.12	0.12	0.12	0.31	0.40
Roller Compaction	No	Yes				
Sieving 1	No	Sieve A				
Sieving 2	No	No	Sieve B	Sieve C		
Poured density [g/mL] of Compacted Intermediate of BIBW 2992 MA ₂	--	0.33	0.29	0.24	0.41	0.36
Poured density [g/mL] of Final Blend	0.40	0.56	0.53	0.53	0.60	0.60
RSD- Tablet Content [%] (Low Dose)	--*	7.7	3.6	1.4	--**	--**
RSD- Tablet Content [%] (High Dose)	--*	3.4	1.4	1.0	0.8	1.7

RSD: Relative Standard Deviation

* Tableting not possible due to improper filling of the dies, sticking, laminating of tablets

** Not produced

10

The roller compaction may be carried out with

- API BIBW 2992 MA₂ alone or, optionally, with
- a pre-blend of the API with 0 to 1.0% of a lubricant in a freefall or tumble blender to prevent major sticking on the compaction rolls.
- Addition of a lubricant can be avoided if an agitated pre-blend is used and kept under agitation when loading onto the roller compactor.

15

The API or pre-blend of the API is compacted on a conventional roller compactor

- optionally with horizontally, vertically or 45° angle alignment of the compaction rolls,

- which may be smooth or shaped on their surface.

The compaction force may vary

- between 1 kN/cm and 20 kN/cm,
- 5 - preferably between 2 kN/cm and 10 kN/cm,

at a compaction speed of the compaction rolls

- between 1 rpm and 30 rpm,
- preferably between 1 rpm and 10 rpm,

and a gap width between the compaction rolls

- 10 - between 1 mm and 10 mm
- preferably between 1 and 5 mm.

The disintegration speed (Figure 2) as well as dissolution speed (Figure 3) of tablets prepared from the compacted intermediate can be increased by augmentation of the compaction force of the roller-compactor within the described limits.

The compacted intermediate is received from the compaction rolls in form of ribbons which are directly broken up into granules by a granulation-unit with a mesh size between 0.5 mm and 1.6 mm. Thus the compaction step according to the invention results the compacted intermediate in form of granules.

In the second step subsequently the granules are sieved by a sieving machine, as e.g. an oscillating or conical sieving machine or hammer mill, with a mesh size of 0.5 to 2.0 mm, preferably about 1.0 mm, resulting the compacted intermediate in the form of a powder. Optionally a second sieving step is performed, whereas this one should be conducted with a mesh size of 0.3 to 0.5 mm, preferably about 0.5 mm.

Process for preparing the intermediate blends and final blends

Intermediate blends:

Any intermediate blends comprising the API BIEW 2992 MA₂ in form of a powder are prepared by mixing the API with carrier, binder or combination thereof, glidants, colorants and solid flavours in a freefall or tumble blender.

Final blends:

Oral powders:

43

The intermediate blend comprising BIEW 2992 MA₂ in form of a powder is mixed with carriers, binders,, glidants, colorants and solid flavours in a freefall or tumble blender.

Oral granules:

5 The intermediate blend comprising BIEW 2992 MA₂ in form of a powder is mixed with fillers carriers, binders, solid binders, colorants and solid flavours in a freefall or tumble blender. The blend is compacted on a roller compactor and broken up by a granulation-unit with a mesh size of about 2 mm.

10 Pellets in capsules:

The intermediate blend comprising BIEW 2992 MA₂ in form of a powder is mixed with solid polyethylene glycol and microcrystalline cellulose and extruded through a heated extruder. The pellets are spheronized. After spheronization the resulting pellets are filled in hard gelatin capsules.

15

Tablets and Filmcoated Tablets:

The intermediate blend comprising BIEW 2992 MA₂ in form of a powder is mixed with fillers carriers, binders, glidants and disintegrants in a freefall or tumble blender. Finally the lubricant is added to the main-blend and further mixing is performed.

20

Process for preparing the solid oral formulations

Oral powders:

The final powder blend is filled in sachets.

25

Oral granules:

The granules are filled in sachets.

Pellets in capsules:

After spheronization the resulting pellets are filled in hard gelatin capsules.

30

Tablets and Filmcoated Tablets:

The final blend is compressed on a suitable tablet press to produce tablets by an adequate compression force to obtain the quality parameters with regard to resistance to crushing, tablet height and disintegration as shown in Table 5.

35

Optionally the tablet cores are coated in a drum-coater by a coating suspension e.g. using a Glatt GC 550/750 coater.

44

Short description of the Figures:

EIBW 2992 MA₂ tablets mentioned in connection with the figures are pharmaceutical dosage forms according to the invention.

5

Figure 1 schematically shows the process for preparing the EIBW 2992 MA₂ compacted intermediate, comprising

(1) a compaction step using roller compaction and a granulation-unit breaking up the ribbons received from the compaction rolls into granules, and

10

(2) a sieving step.

Figure 2 shows acceleration of disintegration time of 20 mg EIBW 2992 MA₂ tablets by increasing roller compaction force.

15

Figure 3 shows acceleration of dissolution rate of 20 mg EIBW 2992 MA₂ tablets by increasing roller compaction force.

Figure 4: shows increase of particle size for Compacted Intermediates after dry granulation step of precipitated EIBW 2992 MA₂ by variation of Compaction Force measured by Optical Particle Size Analysis.

20

Figure 5: shows increase of particle size for Compacted Intermediates after dry granulation step of precipitated EIBW 2992 MA₂ by variation of Compaction Force measured by Laser Diffraction Analysis.

25

Figure 6: shows the dissolution comparison of EIBW 2992 MA₂ film-coated tablets in the dosage strengths of 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (as described in Table 4) in 0.1 M hydrochloric acid, pH 1.0; paddle 75 rpm / n=12.

30

Figure 7: shows the dissolution comparison of EIBW 2992 MA₂ film-coated tablets in the dosage strengths of 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (as described in Table 4) in McIlvaine buffer, pH 4.0; paddle 75 rpm / n=12.

35

Figure 8: shows the dissolution comparison of EIBW 2992 MA₂ film-coated tablets in the dosage strengths of 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in 0.05 M phosphate buffer, pH 6.8; paddle 75 rpm / n=12.

25

Figure 9: shows the dissolution comparison of BIEW 2992 MA₂ film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in water; paddle 50 rpm / n=12.

Figure 10: shows the individual and geometric mean drug plasma concentration-time profiles of BIEW2992 after multiple oral administration of 40 mg q.d. BIEW 2992 MA₂ tablets for 27 days in TP (treatment period) 1 (n=17). The plasma concentration refers to the free base of BIEW2992.

Figure 11: shows the individual and geometric mean dose normalized maximum plasma concentrations of BIEW 2992 BS after multiple oral administration of BIEW 2992 MA₂ tablets at steady state from four Phase I trials.

Figure 12: shows the individual and geometric mean dose normalized AUC_{t,ss} values at steady state of BIEW 2992 BS after multiple oral administration of BIEW 2992 MA₂ tablets at steady state from four Phase I trials .

Figure 13: shows the individual and geometric mean dose normalized maximum plasma concentrations BIEW 2992 BS after multiple oral administration of BIEW 2992 MA₂ tablets at day 1 of Treatment Period 1 from one Phase I trial.

Figure 14: shows the individual and geometric mean dose normalized AUC₀₋₂₄ values of BIEW 2992 BS after multiple oral administration of BIEW 2992 MA₂ tablets at day 1 of Treatment Period 1 from one Phase I trial.

The following non-limiting examples serve to illustrate the invention:

Table 4 shows solid pharmaceutical compositions according to the invention.

Table 4: Exemplary composition of solid BIEW 2992 MA₂ Tablets

Formulation	A	B	C	D	E
Ingredient	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet
BIEW 2992 MA ₂ , unmilled (= BIEW 2992 base)	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
Lactose monohydrate	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100

46

Microcrystalline cellulose	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
Crospovidone	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Colloidal anhydrous silica	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
Magnesium stearate	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Total	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

Formulations A, B, C, D and E are tablets which can be coated with a film-coat according to Table 6.

Table 5 shows exemplary properties of solid BIBW 2992 MA₂ Tablets.

5 **Table 5:** Exemplary properties of solid BIBW 2992 MA₂ Tablets to be obtained by adequate compaction hardness of the tablet press

Formulation	Tablet Property	Resistance to crushing	Height	Disintegration
A	Target	75 N	3.5 mm	< 15 min
	Limits of mean	± 20 N	n.a.	n.a.
	Limits of single	> 45 N	3.2 - 3.8 mm	< 20 min
B	Target	90 N	4.1 mm	< 15 min
	Limits of mean	± 20 N	n.a.	n.a.
	Limits of single	> 65 N	3.8 - 4.4 mm	< 20 min
C	Target	100 N	4.5 mm	< 15 min
	Limits of mean	± 20 N	n.a.	n.a.
	Limits of single	> 80 N	4.2 - 4.8 mm	< 20 min
D	Target	110 N	5.1 mm	< 15 min
	Limits of mean	± 20 N	n.a.	n.a.
	Limits of single	> 90 N	4.8 - 5.4 mm	< 20 min
E	Target	125 N	5.9 mm	< 15 min
	Limits of mean	± 20 N	n.a.	n.a.
	Limits of single	> 95 N	5.6 - 6.2 mm	< 20 min

47

Table 6: Exemplary composition of Filmcoatings for Formulation A-E

Coating for Formulation	A	B	C	D	E
Ingredient	mg per tablet				
Hypromellose	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
Polyethylene glycol 400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
Titanium dioxide	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
Indigo Carmine aluminum lacquer	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
Talcum	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
Polysorbate 80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
Purified water (volatile component)	--	--	--	--	--
Total	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

5 Table 7 shows alternative solid pharmaceutical compositions according to the invention.

Table 7: Exemplary composition of solid BIBW 2992 MA₂ Tablets

Formulation	F	G	H	I	J	K
Ingredient	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet	mg per tablet
BIEW 2992 MA ₂ , unmilled (= BIBW 2992 base)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.0000)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.00)
Lactose monohydrate	58.048	232.190	550.200	65.435	261.740	616.200
Microcrystalline cellulose	7.500	30.000	80.000	--	--	--
Crospovidone	0.750	3.000	8.000	0.750	3.000	16.000
Colloidal anhydrous silica	0.375	1.500	4.000	0.300	1.200	8.000
Magnesium stearate	0.937	3.750	10.000	1.125	4.500	12.000
Total	75.00	300.00	800.00	75.00	300.00	800.00

Formulations F, G and H are tablets which can be coated with a film-coat according to Table 8.

48

Table S: Exemplary composition of Filmcoatings for Formulation F-H

Coating for Formulation	F	G	H
Ingredient	mg per tablet		
Hypromellose	1.500	5.000	10.000
Polyethylene glycol 400	0.150	0.500	1.000
Titanium dioxid	0.750	2.500	5.000
Talcum	0.600	2.000	4.000
Purified water (volatile component)	--	--	--
Total	3.000	10.000	20.000

5 Table 9 shows alternative pharmaceutical compositions according to the invention. L, M and N are tablets, O can be compressed to form tablets after hot melt-granulation or it can be used as oral granules. Alternatively it can be extruded to pellets and filled into a hard capsule.

Table 9: Exemplary composition of Solid BIEW 2992 MA₂ Formulations

Formulation	L	M	N	O	P	Q
BIEW 2992 MA ₂ Compacted Intermediate	60.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg
Lactose monohydrate	42.5 mg	125.0 mg	-	-	-	125.0 mg
Microcrystalline cellulose	-	20.0 mg	125.0 mg	70.0 mg	-	20.0 mg
Calcium phopsphate	40.5 mg	-	20.0 mg	-	-	-
Soybean Oil	-	-	-	-	145.0 mg	-
Macrogol 6000	-	-	-	80.0 mg		-
Copovidone	2.0 mg	-	-	-	-	-
Sodium starch glycolate	5.0 mg	-	-	-	-	-
Crospovidone	-	5.0 mg	5.0 mg	-	-	5.0 mg
Colloidal silica	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	-	10.0	1.0 mg
Solid flavour	-	-	-	5.0 mg	-	4.0 mg
Magnesium stearate	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	-	-	-
Total	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg

99

Formulation P is prepared as a liquid fillmix of suspended compacted intermediate of EIEW 2992 MA₂. After homogenization it is filled either in hard or soft gelatin capsules. Formulation Q is an oral powder.

50

CLAIMS

1. Pharmaceutical dosage form of the active substance BIBW 2992 MA₂ (API salt), which provides an immediate release dissolution profile over the physiologically relevant pH range from pH 1 - 6.8 and water in which not less than 85% (Q = 80%) is dissolved in 60 minutes or less *in vitro* under the following *in vitro* dissolution conditions according to European Pharmacopeia 6.2: Apparatus 2 (paddle), 900 mL dissolution medium of pH 1 - 6.8 or water, and stirring speed of 50 to 150 rpm, preferably 50 or 75 rpm, at a temperature of 37°C.
2. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which provides an immediate release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved in 30 minutes *in vitro*.
3. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which provides an immediate release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved in 15 minutes *in vitro*.
4. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 3, which provides an immediate release profile in which the maximum concentration of the active substance in plasma at steady state ($C_{max,ss}$) increases in a dose-proportional manner.
5. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 4, which provides an immediate release profile in which the area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss}$) increases in a dose-proportional manner.
6. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 5, which provides an immediate release profile, characterized in that it reaches a maximum plasma concentration in the plasma of cancer patients between 6.75 and 7 hours, preferably with a median value between 1 to 6 hours after single dose as well as at steady state.
7. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 6, which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients is within a range of 5 ng/ml and 100 ng/ml, with a geometric mean value between 15 to 35 ng/ml, if a dosage form comprising 20 mg of BIBW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

51

8. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 6, which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients is within a range of 5 ng/ml and 30 ng/ml, with a geometric mean value between 25 to 120 ng/ml, if a dosage form comprising 30 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered
5 once daily for a period of at minimum 14 days.

9. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 6, which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer patients is within a range of 5 ng/ml and 230 ng/ml, with a geometric mean value between 25 to 120
10 ng/ml, if a dosage form comprising 40 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

10. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 6, which provides an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration at steady state in the plasma of cancer
15 patients is within a range of 5 ng/ml and 230 ng/ml, with a geometric mean value between 35 to 120 ng/ml, if a dosage form comprising 50 mg of BIEW 2992 MA₂ (API salt) has been administered once daily for a period of at minimum 14 days.

11. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 10, as an orally deliverable
20 dosage form.

12. Pharmaceutical dosage form according to claim 11, in the form of a tablet, capsule, pellets, powder or granules.

25 13. Pharmaceutical dosage form according to claim 11 or 12, for use as pharmaceutical composition with an antiproliferative activity, preferably for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases.

14. Method of treatment of a disease or condition selected from oncological diseases,
30 characterised in that an effective amount of a pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 13 is administered orally to a patient in need of such treatment once or several times daily.

15. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 12, comprising dose-range values of between 1 to 160 mg of the active substance.

52

16. Process for the treatment and/or prevention of a disease or condition selected from oncological diseases, characterised in that an effective amount of a pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 15 is administered orally to a patient once or several times daily.
- 5 17. A compacted intermediate comprising EIBW 2992 MA₂ (API salt) in form of a powder obtainable by a compaction step selected from roller compaction, briquetting or slugging, combined with at least one sieving step after compaction, optionally in mixture with a lubricant in an amount of 0 to 2.0 % calculated on the amount of API salt by weight.
- 10 18. The compacted intermediate of claim 17 characterized by a particle size distribution of $x_{10} < 200 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$.
19. The compacted intermediate of claim 17 characterized by a poured density (ρ_p) in the range of 0.2 g/mL $< \rho_p < 1.0$ g/mL and/or a Hausner Factor (HF) in the range of $1.00 < \text{HF} < 1.30$.
- 15 20. An intermediate or final blend prepared from the compacted intermediate of any of claims 17 to 19.
- 20 21. The intermediate or final blend according to claim 20, further characterized by contents selected from components (a) to (g):
 - (a) compacted intermediate of EIBW 2992 MA₂ in an amount of about 1 to 99 % by weight,
 - 25 (b) optionally one or more carriers in an amount of about 10 to 99 % by weight,
 - (c) one or more binders in an amount of about 0 to 99 % by weight,
 - (d) one or more glidants in an amount of about 0 to 10 % by weight,
 - 30 (e) one or more disintegrants in an amount of about 0 to 10 % by weight,
 - (f) one or more lubricants in an amount of about 0 to 10 % by weight, and
 - 35 (g) 0 to 10 % by weight of further excipients and/or adjuvants,

wherein presence of at least one of components (b) to (g) is mandatory but also two up to at most all six of the optional components (b) to (g) are allowed to be present in addition to component (a) in the intermediate and final blend, the sum of all components adding to 100%.

5

22. Solid oral formulations ready for use/ingestion prepared from the compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂ according to any of claims 17 to 19 or from an intermediate blend according to claim 20 or 21.

10

23. Solid oral formulations according to claim 22 selected from powders, granules, pellets, tablets, capsules, chewable tablets, dispersible tablets, troches and lozenges.

24. Solid oral tablet according to claim 22, obtained by direct compression of a final blend according to claim 20 or 21 or by tableting of pellets or granules obtained by conventional wet-, dry or hot-melt granulation of an intermediate blend according to claim 20 or 21.

15

25. The tablet of claim 24, said tablet being uncoated or coated, e.g. film-coated.

26. The tablet of claim 24 or 25, comprising 1 to 150 mg of the API, based on BIEW 2992 (the free base).

20

27. The tablet of claim 24, 25 or 26, comprising

1 to 150 mg of BIEW 2992,

50 to 500 mg of carrier, binder or a combination thereof,

25

0.1 to 5 mg of a glidant,

1 to 15 mg of a disintegrant, and

1 to 15 mg of a lubricant.

30

28. Solid formulation of any of claims 22 to 27, packaged in PVC-blisters, PVDC-blisters or a moisture-proof packaging material such as aluminium foil blister packs, alu/alu blister, transparent or opaque polymer blister with pouch, polypropylene tubes, colored blister materials, tubes, brown glass bottles glass bottles and HDPE bottles optionally containing a child-resistant feature, optionally comprising a desiccant such as molecular sieve or silica gel.

54

29. A method for producing the compacted intermediate of BIEW 2992 MA₂ in form of a powder comprising a compaction step selected from roller compaction, briquetting or slugging, combined with at least one sieving step.

- 5 30. The method of claim 29, wherein the roller compaction step is carried out with
- BIEW 2992 MA₂ alone or, optionally, with
 - a pre-blend of BIEW 2992 MA₂ with 0 to 1.0% of a lubricant in a freefall or tumble blender to prevent major sticking on the compaction rolls.

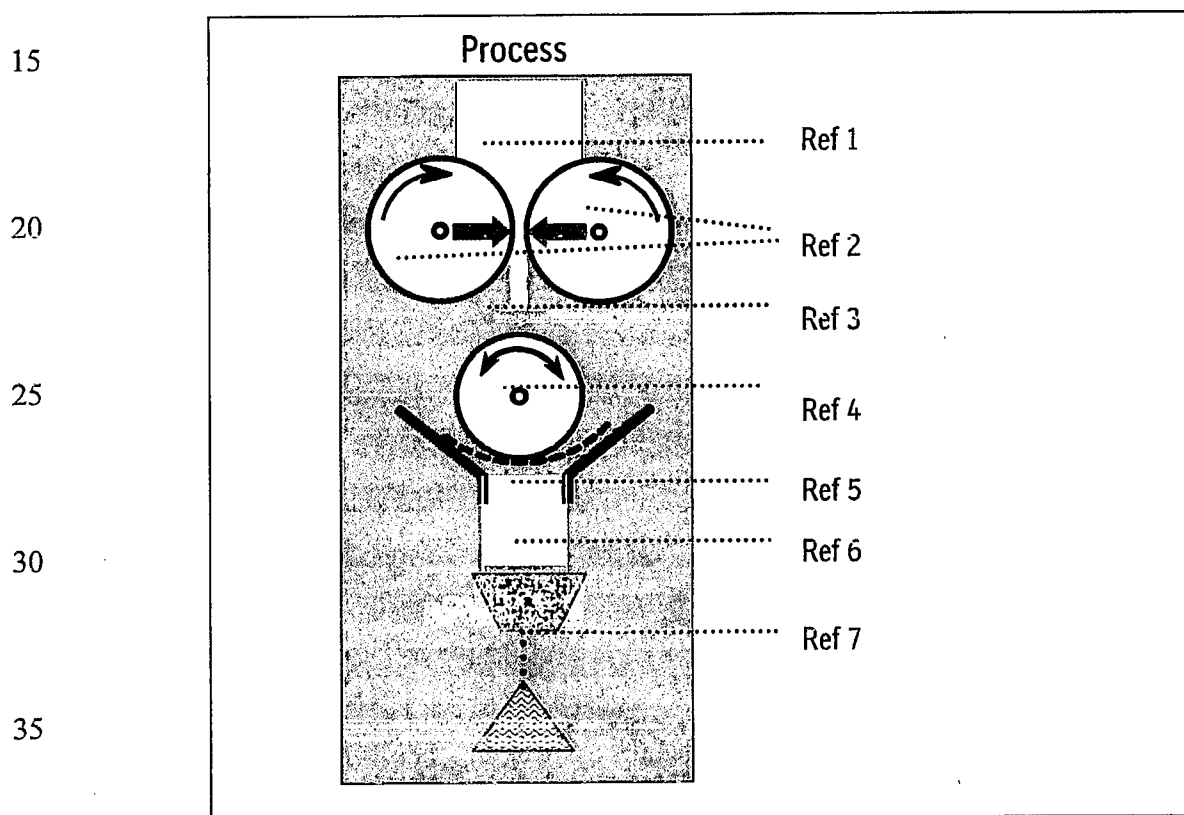
- 10 31. The method of claim 30, wherein the roller compaction step is carried out on a roller compactor
- optionally with horizontally, vertically or 45° angle alignment of the compaction rolls,
 - which may be smooth or shaped on their surface;

using a compaction force varying

- between 1 kN/cm and 20 kN/cm,
- 15 at a compaction speed of the compaction rolls
- between 1 rpm and 30 rpm,
- and a gap width between the compaction rolls
- between 1 mm and 10 mm.

10 FIGURES

Figure 1: Compaction Process to the “BIEW 2992 MA₂ compacted intermediate”



Ref 1: Precipitated EIBW 2992 salt

Ref 2: Compaction rolls

Ref 3: Ribbon

Ref 4: Granulator unit

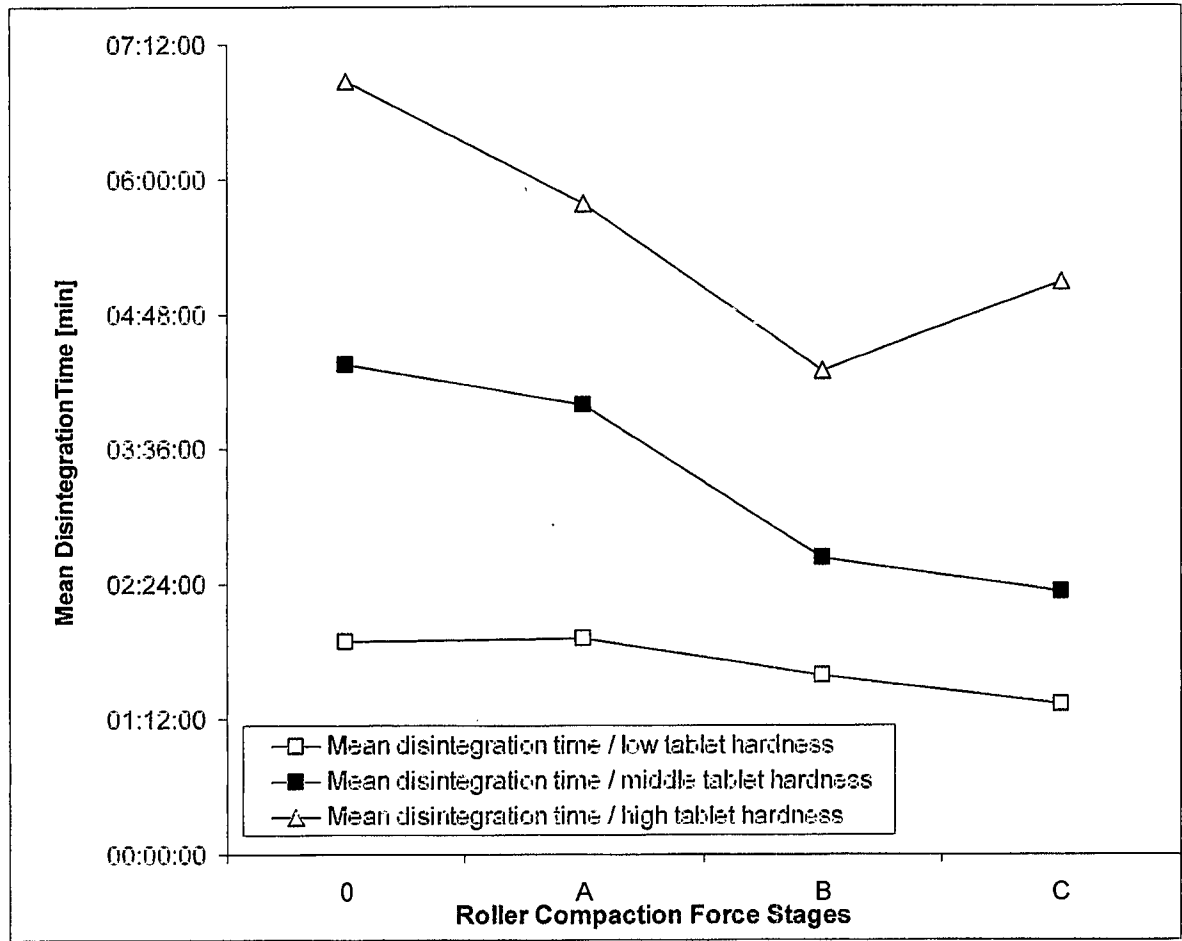
Ref 5: Broken-up ribbon

Ref 6: Sieving machine

Ref 7: BEW 2992 compacted intermediate

56

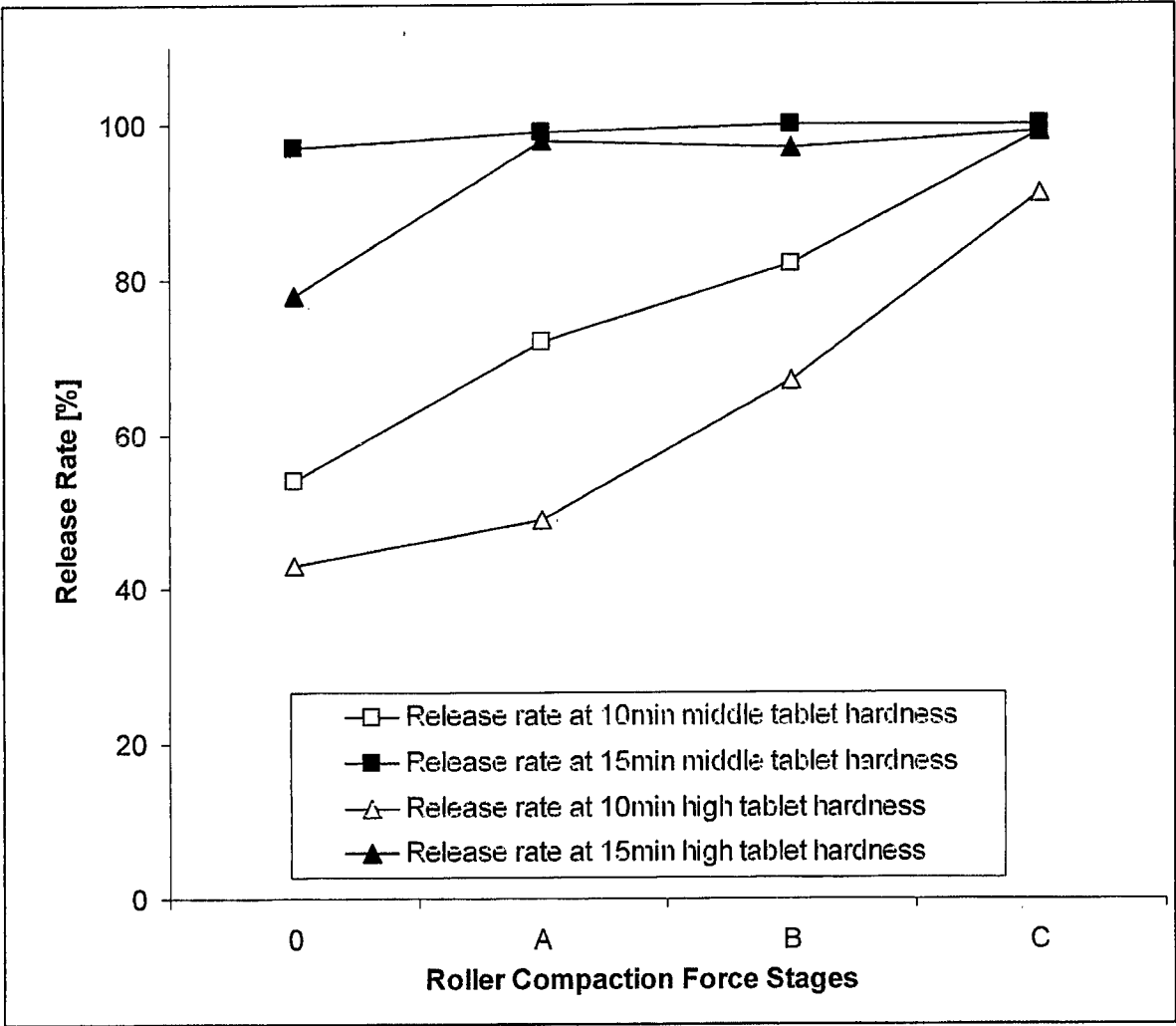
Figure 2: Acceleration of Disintegration Time (20mg Tablets)
by increased Roller Compaction Force



5 Roller Compaction Stages: 0 = No Pre-compaction of API
A → C = Increasing Compaction Force

SA

Figure 3: Acceleration of Dissolution Rate (20mg Tablets)
by increased Roller Compaction Force

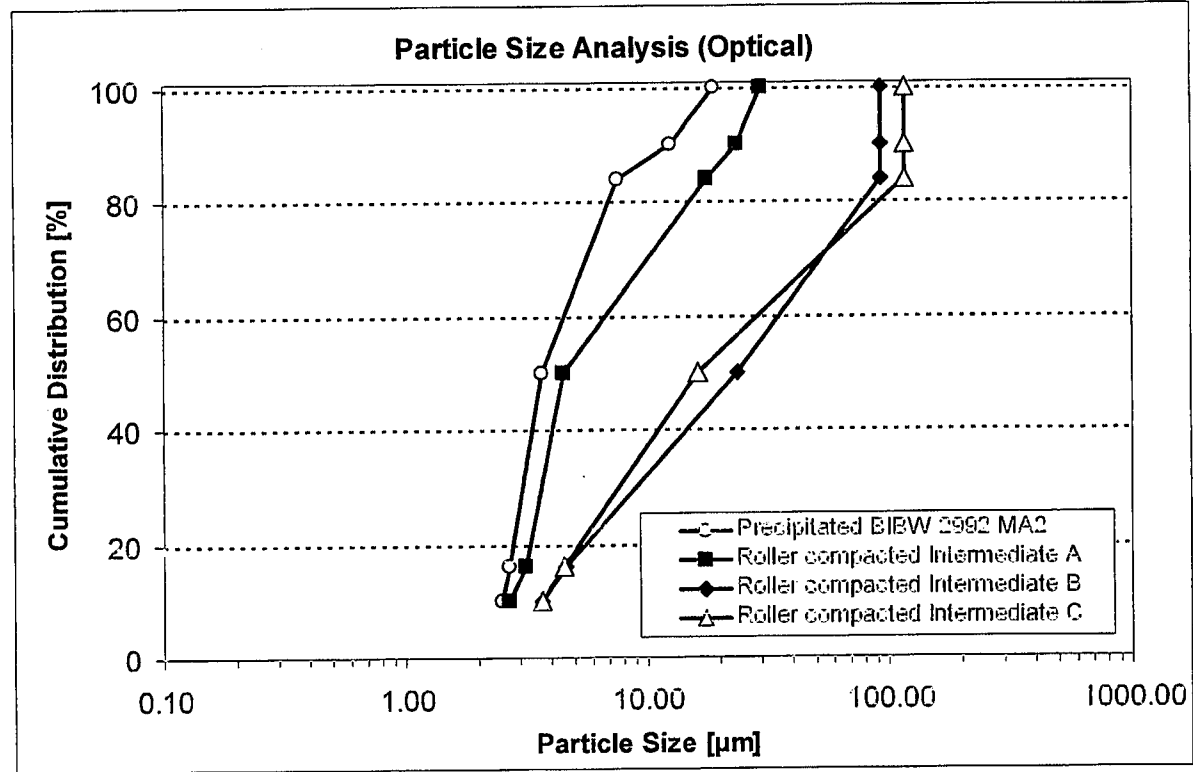


5

Roller Compaction Stages: 0 = No Pre-compaction of API
A → C = Increasing Compaction Force

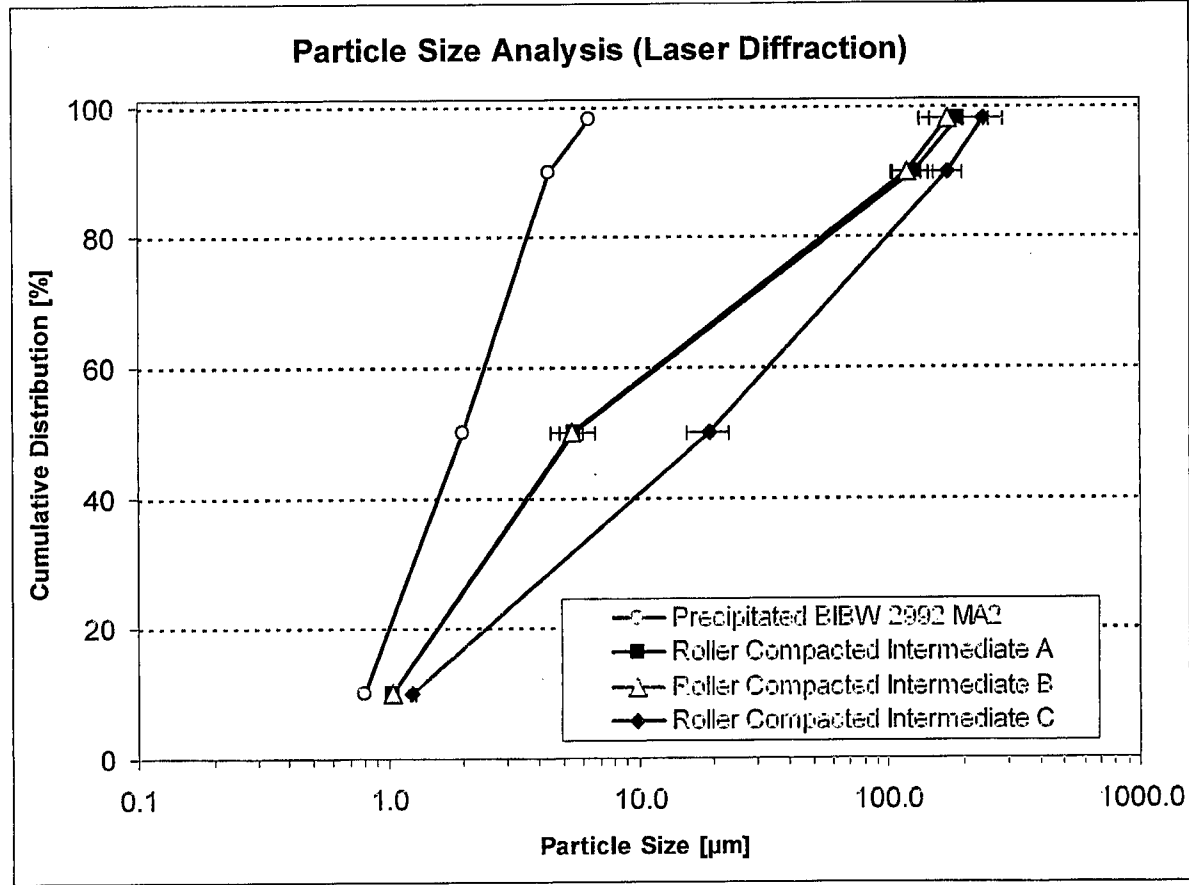
58

Figure 4: Optical Particle Size Analysis of Precipitated BIEW 2992 MA₂ and Compacted Intermediates produced thereof by variation of Compaction Force (Instrument: Oecchio 500 Pharma, Particle Metrix GmbH)



Roller Compaction Stages: A → C = Increasing Compaction Force

Figure 5: Laser Diffraction Particle Size Analysis of Precipitated BIEW 2992 MA₂ and Compacted Intermediates produced thereof by variation of Compaction Force (Instrument: Helos KF with RODOS dispersion, Sympatec GmbH)

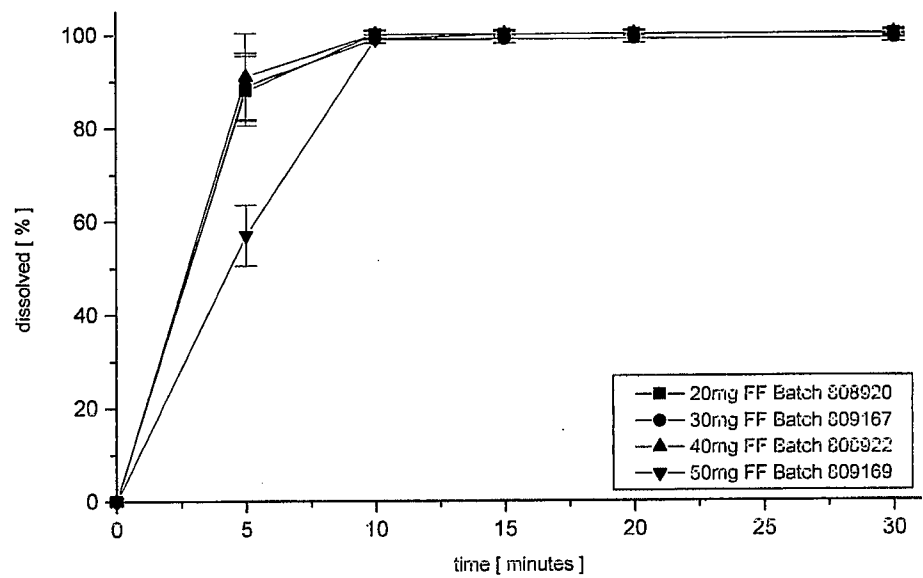


5

Roller Compaction Stages: A → C = Increasing Compaction Force

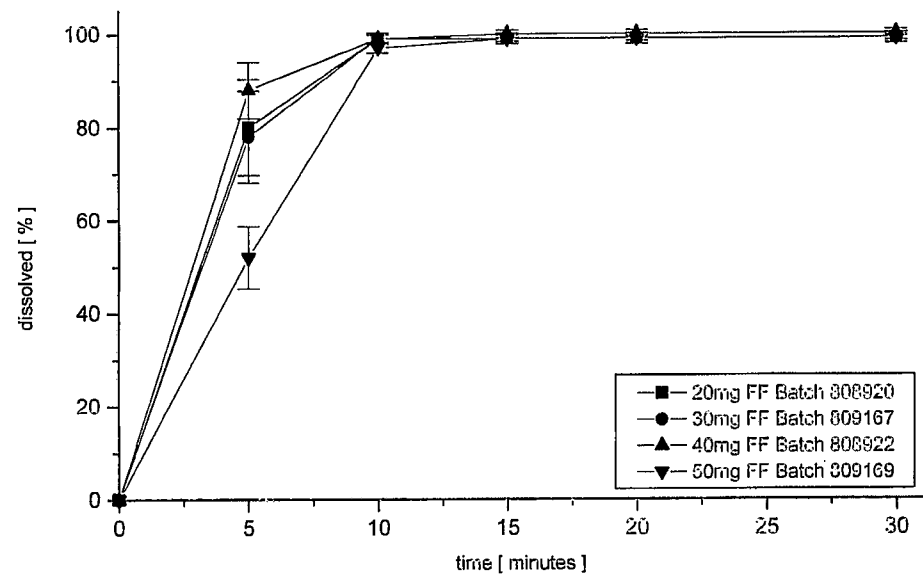
60

Figure 6: Dissolution comparison BIBW 2992 MA₂ film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in 0.1 M hydrochloric acid, pH 1.0; paddle 75 rpm / n=12



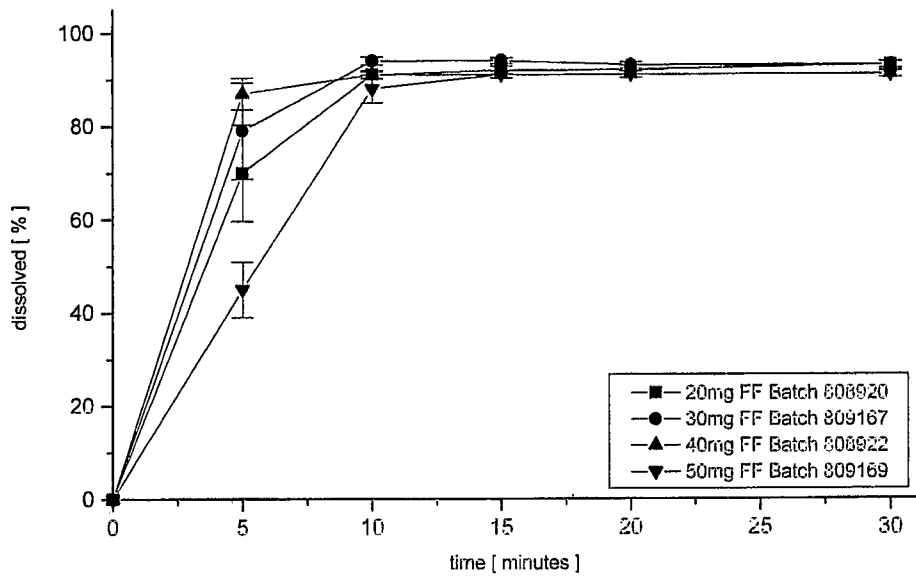
5

Figure 7: Dissolution comparison BIBW 2992 MA₂ film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in McIlvaine buffer, pH 4.0; paddle 75 rpm / n=12



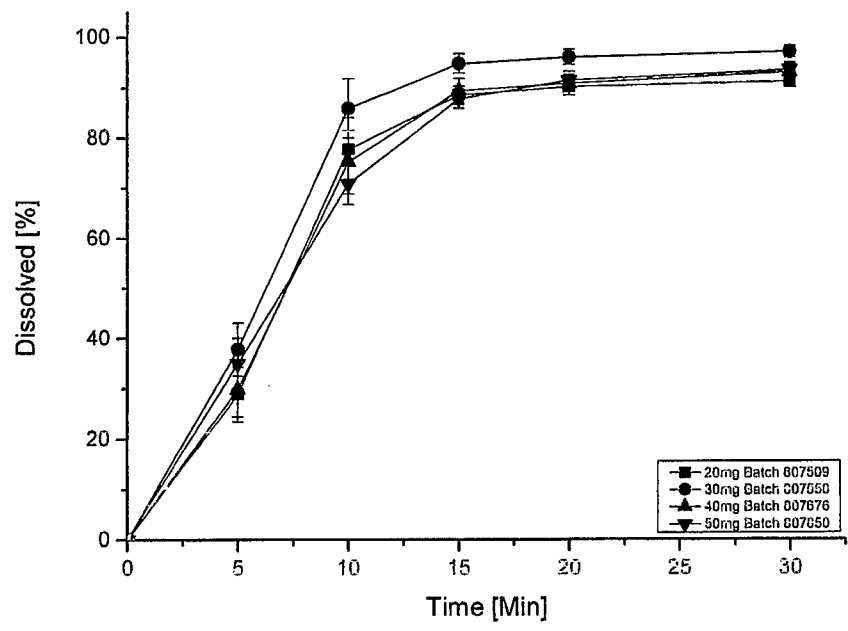
51

Figure 8: Dissolution comparison BIBW 2992 MA₂ film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in 0.05 M phosphate buffer, pH 6.8; paddle 75 rpm / n=12



5

Figure 9: Dissolution comparison BIBW 2992 MA₂ film-coated tablets 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg in water; paddle 50 rpm / n=12



62

Figure 10: Individual and geometric mean drug plasma concentration-time profiles of BIBW 2992 BS after multiple oral administration of 40 mg q.d. BIBW 2992 MA₂ tablets for 27 days in TP 1 (N=17)

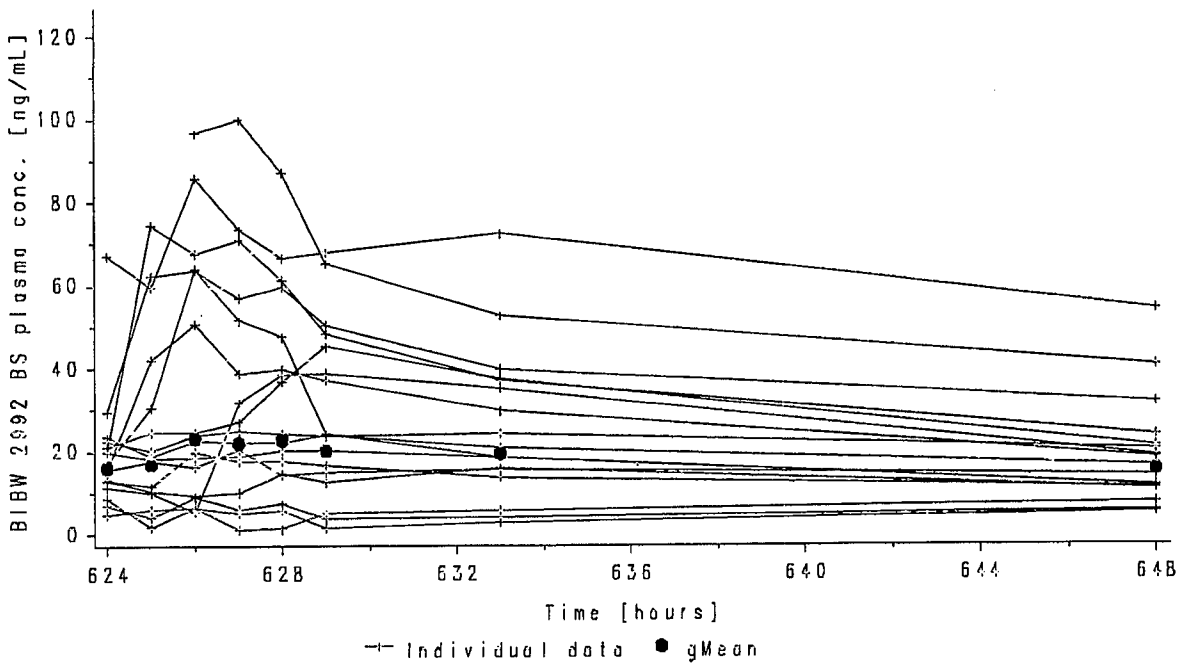


Figure 11: Individual and geometric mean dose normalized maximum plasma concentrations of BIBW 2992 at steady state from four Phase I trials

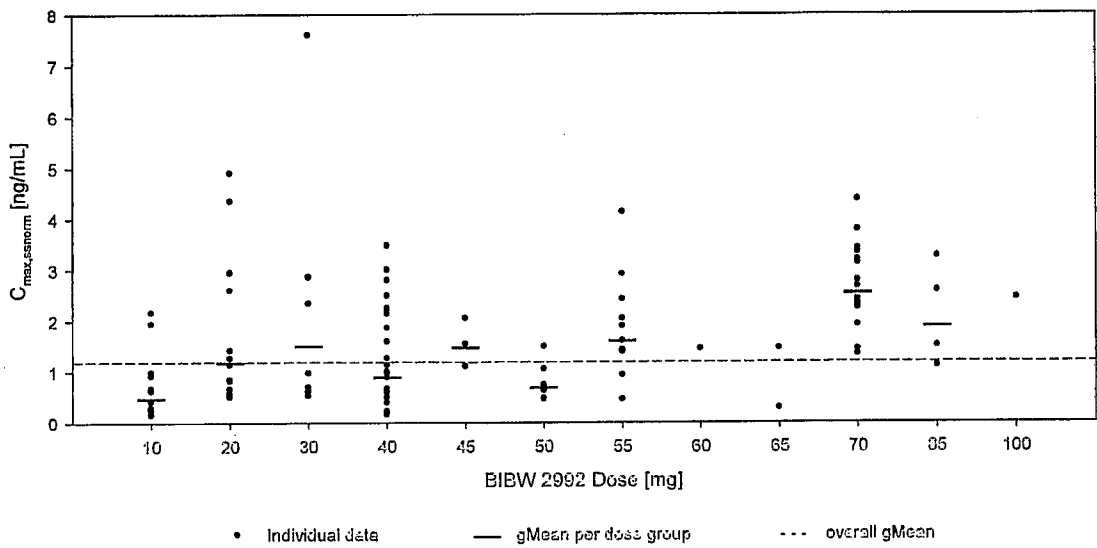
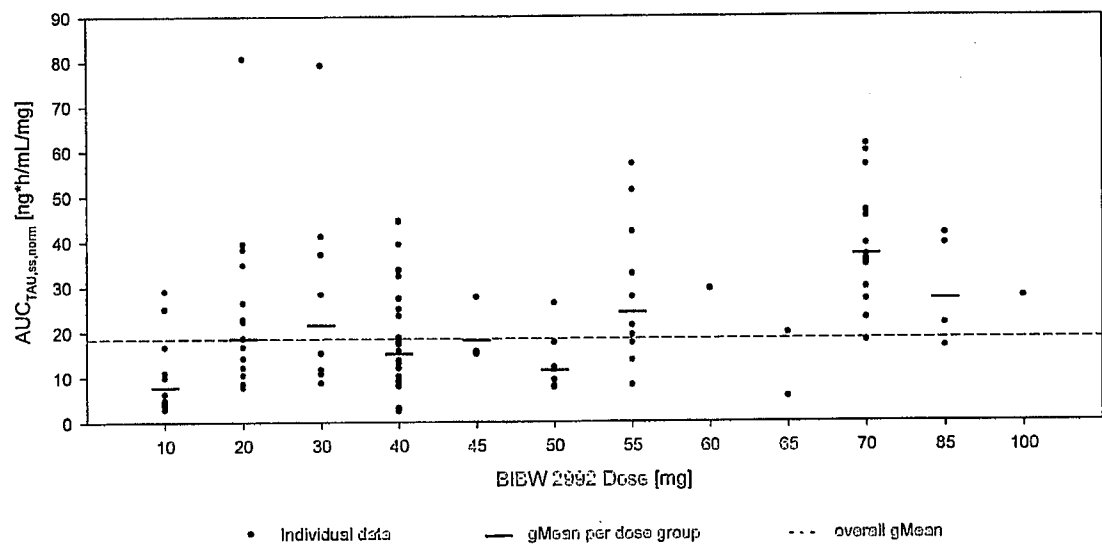
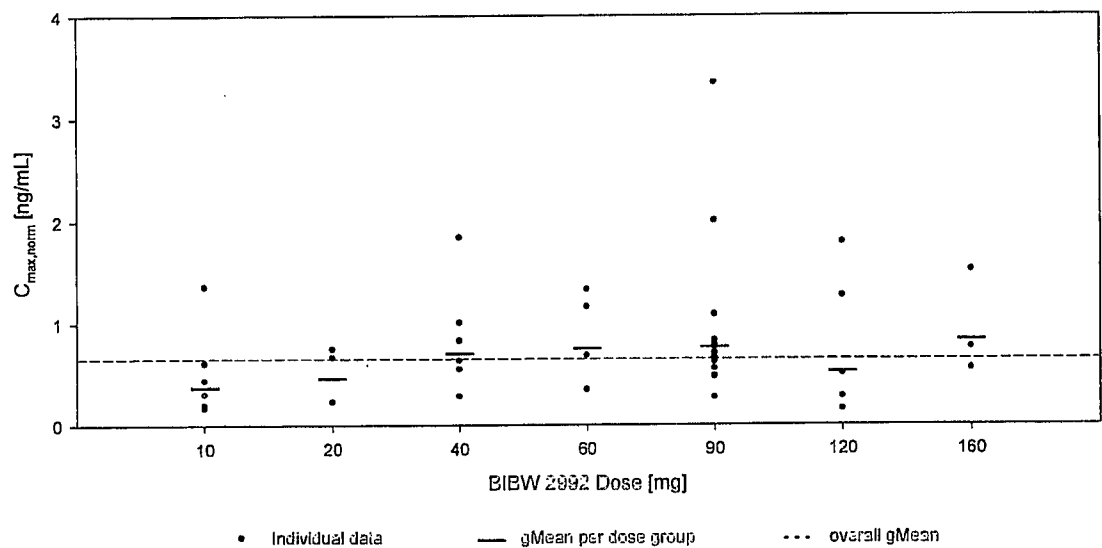


Figure 12: Individual and geometric mean dose normalized AUC_{T,ss} values of BIEW 2992 at steady state from four Phase I trials



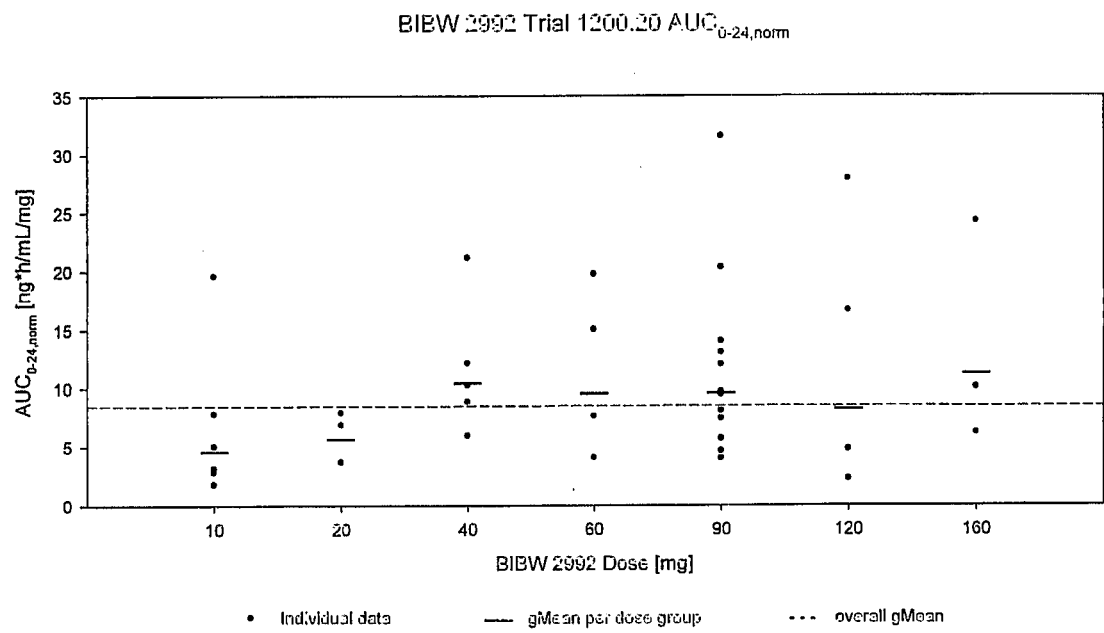
5

Figure 13: Individual and geometric mean dose normalized maximum plasma concentrations at Day 1 of Treatment Period 1 from one Phase I trial



64

Figure 14: Individual and geometric mean dose normalized AUC_{0-24} values of BIBW 2992 at Day 1 of Treatment Period 1 from one Phase I trial



65

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN BIBW 2992

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere, en un aspecto, a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la sustancia activa BIBW 2992 en forma de la sal dimaleato, proporcionando un perfil de disolución de liberación inmediata del producto farmacéutico.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a productos intermedios compactados que comprenden la sal dimaleato precipitada de BIBW 2992, abreviada aquí en lo que sigue BIBW 2992 MA₂, en forma de un polvo obtenible por compactación combinada (ya sea compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación) y, subsiguientemente, una o múltiples etapas de tamizado a partir de BIBW 2992 MA₂, opcionalmente en mezcla con un lubricante tal como estearato de magnesio, mezclas intermedias, preparadas a partir de dicho producto intermedio compactado, así como formulaciones orales sólidas que proporcionan un perfil de disolución de liberación inmediata, preparadas a partir de dicho producto intermedio compactado o a partir de dicho compuesto intermedio compactado, listas para uso/ingesta, p. ej. en forma de polvos orales o formulaciones en cápsula y comprimido, tales como comprimidos no revestidos o revestidos con película, preparados por compresión directa. La presente invención proporciona también métodos para producir los compuestos intermedios compactados, mezclas de compuestos intermedios y formulaciones orales sólidas mencionadas antes en esta memoria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

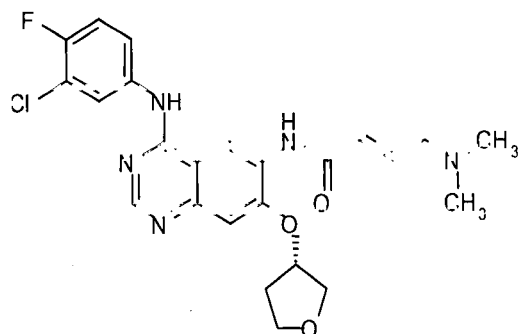
La velocidad y la medida a las que el ingrediente activo es absorbido a partir de la forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en el sitio de acción se define como biodisponibilidad (Chen, M. L. et al., Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645–1648). Sin embargo, es raramente factible medir el fármaco en el sitio de acción. Por lo tanto, la biodisponibilidad se confirma en base a las concentraciones de fármaco en la circulación general. La exposición sistémica se determina midiendo las concentraciones del fármaco activo en la sangre o el plasma en numerosos instantes, tras la administración del fármaco y el cálculo del área bajo la curva de concentración– tiempo (AUC – siglas en inglés). Los perfiles del tiempo de la concentración en sangre/plasma se ven afectados por la dinámica de disolución, solubilidad, absorción, metabolismo, distribución y eliminación.

En principio, la absorción del fármaco a partir de una forma de dosificación oral sólida tras la administración puede depender de la disolución de la forma de dosificación oral sólida, lo que resulta de una serie de procesos simultáneos y sucesivos y de la permeabilidad a través de la pared del intestino del tracto gastrointestinal. Basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) de la sustancia farmacéutica, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción de concentraciones en plasma *in vivo* y, por lo tanto, la biodisponibilidad (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Agosto 1997).

En base a esta consideración general, se utilizan ensayos de disolución *in vitro* para formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata, tales como comprimidos y cápsulas, para fijar la calidad de un producto farmacéutico. Un producto de liberación inmediata permite que el ingrediente o resto activo se disuelva en el tracto gastrointestinal, sin provocar demora o prolongación alguna de la disolución o absorción del fármaco. Requisitos para el testado de disolución de productos de liberación inmediata están centrados en la Guía de Industria (CDER 1997) "Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms", (CDER 1997) "Immediate release solid oral dosage forms – Scale up and Postapproval Changes", ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products. Los métodos de ensayo de disolución más comúnmente empleados, que se describen en la Farmacopea Europea 6.3 (6ª edición), son el método de la cesta (Aparato 1) y el método de las paletas (Aparato 2). Los métodos descritos son simples, robustos, bien estandarizados y se utilizan en todo el mundo. Son lo suficientemente flexibles como para permitir el ensayo de disolución para una diversidad de productos farmacéuticos. Los siguientes parámetros que afectan al comportamiento en disolución pueden ser relevantes, por ejemplo, para seleccionar las condiciones de ensayo de disolución *in vitro* apropiadas para un producto oral sólido de liberación inmediata: aparato, velocidad de agitación, medio de disolución y temperatura.

BIBW 2992 se conoce como el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(11,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina,

67



BIEW 2992 es un inhibidor dual potente y selectivo de las tirosina quinasas del receptor erbb1 (EGFR) y del receptor erbb2 (Her2/neu). Además, el BIEW 2992 se diseñó para que se uniera de forma covalente a EGFR y HER2 y, con ello, inactivar de forma irreversible la molécula del receptor a la cual se ha unido. Este compuesto, sales del mismo tales como el dimaleato BIEW 2992 MA₂ y su modificación cristalina, su preparación, así como formulaciones farmacéuticas que comprenden BIEW 2992 o una del mismo se describen en los documentos WO 02/50045 y WO 2005/037324. Estos documentos se incorporan como referencia con respecto a estos aspectos. BIEW 2992 BS mencionado aquí en lo que sigue significa el compuesto en forma de la base libre, idéntico a BIEW 2992, según se caracteriza por la fórmula anterior.

BIEW 2992 es adecuado para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades hipersecretoras de los pulmones y del tracto respiratorio, enfermedades del tracto gastrointestinal, el conducto biliar y la vesícula biliar. Indicaciones a tratar con BIEW 2992 y tratamientos de combinación se describen en los documentos WO 2007/054550 y WO 2007/054551.

Aspectos generales del problema en el que se fundamenta la invención

Además de la actividad farmacológica de un ingrediente farmacéutico activo (API - siglas en inglés), existe una diversidad de características físicas o físico-químicas de la sustancia activa, relevantes para la preparación de formas de dosificación orales sólidas, en forma de polvos orales, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, troscos o pastillas. Para conseguir características de formulación adecuadas, tales como análisis correcto, uniformidad de contenido y masa, estabilidad química y física del producto farmacéutico y una adecuada velocidad de disolución, también las características de los compuestos intermedios del producto han de ser adecuadas para un tratamiento robusto, rápido y de costes eficaces.

Sin ser restrictivos, ejemplos de estos parámetros relevantes para el tratamiento del agente activo (la sustancia farmacéutica) son



la estabilidad de la sustancia farmacéutica bajo diversas condiciones medioambientales que pueden influir, seriamente, sobre la estabilidad de la formulación farmacéutica final (el producto farmacéutico), y características físicas de la sustancia farmacéutica tales como densidades aparentes (es decir, densidad de vertido y de colada) o factor de Hausner derivante (Tabla 1), morfología de las partículas, forma, la relación de longitud a anchura para agujas, distribución del tamaño, propiedades de carga electrostática y adhesivas de la superficie, que pueden variar debido a las condiciones de precipitación y de secado de la sustancia farmacéutica. Estas características pueden influir significativamente sobre los rasgos claves para el tratamiento de la sustancia farmacéutica para dar una formulación final, tal como capacidad de fluencia y compresibilidad.

Tabla 1: Factor de Hausner y correspondientes Propiedades de Flujo

Factor de Hausner	Propiedades de Flujo
1,05- 1,18	Excelentes
1,14- 1,19	Buenas
1,22- 1,27	Aceptables
1,30- 1,54	Malas
1,49- 1,61	Muy malas
> 1,67	Sin flujo

El factor de Hausner es la relación de volumen aparente a volumen compactado, calculado por la fórmula densidad aparente/densidad de colada. La densidad aparente se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (Farmacopea Europea, 4ª Ed.) como densidad de vertido. La densidad de colada se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (véase también Voigt P., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], Editorial Chemie, 5ª Edición, página 148). El factor de Hausner es una medida de la capacidad de fluencia/compresibilidad de polvos y, de forma ideal, sería cercano a 1.

Estas características son importantes para impedir la segregación del API en la mezcla de polvos durante su movimiento, p. ej. en tuberías, tolva y alimentador de la prensa de comprimidos. Éstas aseguran un contenido en API, reproducible y uniforme, en un lote de producto farmacéutico, particularmente en formulaciones de baja dosis o procedimientos de compresión directa. Además, estas características influyen grandemente sobre parámetros tales como la capacidad de fluencia, compresibilidad, coherencia y lubricación de la sustancia farmacéutica o de mezclas de los mismos con excipientes y, así, pueden ser críticos para la capacidad de tratamiento en la producción automatizada.

Para la producción de comprimidos, es necesario el flujo libre de material en el troquel para asegurar una masa del comprimido y dureza del comprimido, adecuadas y reproducibles. El material también debe poseer un cierto grado de coherencia para mantener a la masa compacta para que no se desmenuce y se separe en la manipulación.

- 5 Por último, el material debería tener un grado de lubricación con el fin de minimizar el rozamiento entre material, punzones y troqueles durante la formación de comprimidos y permitir la separación del comprimido. Con respecto a compactaciones a utilizar como formas de dosificación finales, también deben poseer un grado adecuado de dureza, capacidad de desintegración y velocidad y uniformidad.

- 10 Finalmente, las propiedades de la composición farmacéutica como tales contribuyen decisivamente en la biodisponibilidad del agente activo y, por lo tanto, en la eficacia del medicamento en el uso médico pretendido.

- Con el fin de mejorar estas propiedades de la sustancia farmacéutica que son relevantes para la fabricación del compuesto activo para dar una formulación farmacéutica oral sólida que cumple los criterios/patrones definidos por las autoridades reguladoras y las necesidades específicas dadas por el perfil diana terapéutico (tal como una biodisponibilidad definida y un perfil farmacocinético) se pueden aplicar varios procedimientos físicos o físico-químicos, p. ej. recristalización, transformación en diferentes formas polimórficas, mezcla con varios excipientes o material auxiliar, desmenuzamiento con el fin de reducir el tamaño de las partículas hasta un nivel adecuado, o transformación de la sustancia farmacéutica en formas sólidas intermedias que se pueden tratar ulteriormente, tal como conversión de polvos en gránulos.

- El desmenuzamiento, en su sentido más amplio, es el procedimiento mecánico de reducir el tamaño de las partículas o agregados y abarca una amplia diversidad de operaciones, que incluyen corte, picado, molienda, compresión, molienda, micronización y trituración. Los materiales se desmenuzan a menudo para mejorar la compresibilidad. La compresibilidad de materiales se ve fuertemente influenciada por el tamaño de las partículas o la superficie específica de la partícula.

- Como tiene que evitarse la degradación y/o el carácter amorfo de la sustancia farmacéuticamente activa como un efecto secundario de la molienda (o micronización) en la medida de lo posible, a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es absolutamente esencial que la sustancia activa sea muy estable a lo largo del proceso de trituración. Sólo si esto se cumple es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de la sustancia activa de una manera reproducible.

También, el proceso de desmenuzamiento se ve influenciado por las propiedades del

70

material tales como forma o punto de fusión. Materiales inadecuados en estos aspectos podrían bloquear la cámara de molienda durante el proceso de manera no rentable, interrumpiendo al mismo, lo que hace necesarias operaciones de limpieza.

La conversión de polvos en gránulos (una pequeña masa cohesiva constituida por una pluralidad de partículas de polvo) puede ser un enfoque adicional que cubre características físico-químicas inadecuadas del API que, con frecuencia, ofrecen un cierto número de ventajas que incluyen mejorar la uniformidad de la mezcla, mejorar la uniformidad del tamaño de las partículas, reducir los riesgos del polvo fino, permitir un flujo mejorado del producto, mejorar la densidad aparente uniforme, controlar la dureza de las partículas y mejorar la dispersabilidad. Los métodos de granulación, más comúnmente empleados, son granulación en húmedo, granulación en seco y granulación en masa fundida caliente.

En la granulación en húmedo, una solución de aglutinante líquida se combina con un lecho de polvos mixtos para formar una masa de las partículas para formar gránulos. La masa húmeda se tamiza a continuación, se seca y se muele al tamaño deseado. La masa también se puede tamizar en seco, lubricar y comprimir o extrudir a través de un tamiz perforado y después secar. En el secado es a menudo deseable mantener una cantidad residual de humedad en la granulación con el fin de mantener un estado hidratado y reducir las cargas eléctricas estáticas en las partículas. El contenido en humedad de la granulación debería ser uniforme. La granulación en húmedo adolece de un cierto número de desventajas. Una desventaja importante es el número de etapas separadas implicadas, así como el tiempo y el trabajo necesarios para llevar a cabo el procedimiento. Además, el uso de disolventes acuosos está limitado por la estabilidad del producto a granular. Las preocupaciones de una explosión y las regulaciones medioambientales pueden limitar el uso de determinados disolventes orgánicos.

La granulación en seco se puede utilizar si los materiales tienen suficientes propiedades de unión inherente o cohesivas para formar gránulos. La granulación en seco se refiere al proceso de granular sin el uso de líquidos. Con el fin de que un material sea granulado en seco, al menos uno de sus constituyentes, ya sea el ingrediente activo o un diluyente, debe tener propiedades cohesivas. La granulación en seco se puede realizar mediante un procedimiento conocido como "aglutinación". En la "aglutinación" el material a granular se convierte primero en una gran masa comprimida o "slug", típicamente por medio de una prensa para comprimidos, utilizando grandes herramientas de cara plana (un ejemplo de una prensa lineal se ilustra en la pat. de EE.UU. n° 4.880.373). Se puede formar una masa comprimida bastante densa, permitiendo que durante tiempo suficiente escape aire del material a compactar. Después, las masas comprimidas se desmenuzan a través de

71

un tamiz de malla deseada manual o automáticamente tal como, por ejemplo, por medio de un molino desmenuzador. La formación de gránulos mediante "aglutinación" se conoce también como precompresión. Cuando se producen comprimidos a partir del material aglutinado granulado, al procedimiento se le denomina como "método de doble compresión."

5 La granulación en seco también se puede realizar utilizando un "compactador de rodillos". En un compactador de rodillos, las partículas de material se consolidan y densifican haciendo pasar el material entre dos rodillos a alta presión. El material densificado procedente de un compactador de rodillos se reduce luego a un tamaño de gránulos uniforme mediante molienda. Los gránulos uniformes se pueden luego mezclar con otras
10 sustancias, tal como un lubricante, para formar comprimidos a partir del material (tal como, por ejemplo, por medio de una máquina formadora de comprimidos rotatoria). Además del uso farmacéutico, la compactación por rodillos se utiliza en otras industrias, tales como la industria alimentaria, la industria cebadora de animales y la industria de los fertilizantes.

La granulación en seco del API con excipientes, predominantemente aglutinantes
15 tales como azúcares, materiales inorgánicos, tales como hidrógeno-fosfato de calcio, celulosa o sus derivados, puede ser un método de granulación eficaz y útil. En especial, cuando el API es susceptible a la humedad y la estabilidad del producto final puede verse afectada por técnicas de granulación en húmedo.

Sin embargo, también alberga desafíos, dado que la compresibilidad de los gránulos
20 obtenidos disminuye para una segunda etapa de compactación para formar comprimidos. Como resultado de la compresión de polvos granulados secos en comprimidos, se alcanza una menor dureza del comprimido y una desintegración retardada, principalmente mediante reducción de la porosidad del sistema. Si la porosidad es demasiado baja, no se puede canalizar agua en el núcleo del comprimido que sustente la desintegración. Por lo tanto, a
25 menudo sólo partes de los excipientes empleados se añaden en la etapa de granulación en seco para asegurar una dureza y una velocidad de desintegración adecuadas del comprimido.

La compactación por rodillos, en calidad de procedimiento de granulación en seco más común, es capaz de manipular una gran cantidad de material en un corto período de
30 tiempo. En calidad de un subtipo especial, la aglomeración utiliza rodillos de compactación especialmente diseñados, los cuales dividen el polvo compactado en trozos (briquetas). La granulación en seco mediante "aglutinación" puede ser lenta, ineficaz y muchas veces requiere de varios intentos en una formulación con éxito para asegurar el flujo de material. Para la granulación en seco, la fuerza de compactación en distribución amplia y uniforme es
35 esencial en relación con la uniformidad de la porosidad de los gránulos para asegurar una dureza y desintegración uniformes del producto final.

72

La granulación en masa fundida es un proceso mediante el cual se aglomeran polvos con ayuda de un aglutinante, ya sea en un estado fundido o en un estado sólido que se funde durante el proceso. El aparato de elección es un mezclador de alta cizalladura, en el que la temperatura de un polvo se puede elevar por encima del punto de fusión de un aglutinante fundible ya sea mediante una envolvente calefactora o mediante fuerzas de rozamiento generadas por las cuchillas propulsoras. La determinación del punto final de la granulación en relación con la temperatura es crucial para la granulación en masa fundida. Por lo tanto, el proceso es difícil de controlar. Además, a menudo la masa de granulación se adhiere a las paredes del cuenco del granulador, generando una masa no uniforme en relación con la distribución de los componentes, uniformidad de contenido del API y distribución del tamaño de partículas.

El documento EP 0 241 126 A1 describe una composición farmacéutica que comprende gránulos que consisten en un agregado de cristales de ibuprofeno, proporcionando mejores propiedades de flujo que el ibuprofeno cristalino a granel. La composición se produce mediante compactación de ibuprofeno cristalino para formar un agregado granular que no contiene excipientes. Los procesos utilizados para la compactación incluyen compactación entre rodillos, extrusión o compactación en un cuenco de granulación.

El documento EP 0 172 014 A1 describe una composición farmacéutica en forma granular, adecuada para un tratamiento ulterior, que comprende 85 a 99% en peso de ibuprofeno, 15-1 % en peso de croscarmelosa sódica y, opcionalmente, 0,4 a 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal en calidad de excipientes, preparada al hacer pasar la mezcla a través de un compactador de rodillos o una operación de aglutinación y tamizar la composición compactada o aglutinada a través de un tamiz vibratorio o una serie de tamices vibratorios.

Aspectos específicos del problema en el que se fundamenta la invención

BIEW 2992 MA₂, según se describe en el documento WO 2005/037824, muestra las siguientes propiedades físico-químicas desafiantes, relevantes para la capacidad de procesamiento en la preparación de una forma de dosificación oral sólida:

- susceptibilidad frente a la humedad, que afecta a la estabilidad química del API y que conduce a una disminución del principio activo y a un incremento de la contaminación con productos de degradación hidrolíticos;
- forma de aguja del ingrediente activo precipitado, que determina

73

- una alta variación de su baja densidad de vertido debido a la disposición aleatoria y la longitud de las agujas,
- deficientes propiedades de flujo, debidas a una resistencia incrementada de las agujas a alinearse en la dirección de flujo,
- 5 - rematado o estratificación de los comprimidos durante un proceso de compresión directa, debido al atrapamiento de demasiado aire en el interior de la mezcla final,
- baja compresibilidad, también en combinación con excipientes adicionales, tales como aglutinantes o cargas que conducen a gránulos mecánicamente débiles en un proceso de granulación en seco con subsiguiente tendencia de segregación del API
- 10 durante la formación de comprimidos debido a un desmenuzamiento de estos gránulos, y
- propiedades adhesivas del API sobre superficies, debido a una carga electrostática incrementada que conducen a una reducción selectiva de BIEW 2992 MA₂ en una mezcla de polvos durante el procesamiento y, por lo tanto, a una falta de API en los
- 15 comprimidos producidos, que se manifestaría en un valor de ensayo inadecuado.

BIEW 2992 MA₂ precipitado exhibe una variabilidad aleatoria de sus densidades de vertido. Éstas oscilan entre 0,12 y 0,40 g/mL, provocadas por diferentes longitudes de las agujas (Tabla 2).

20 **Tabla 2:** Variabilidad de lote a lote de las densidades aparentes de BIEW 2992 MA₂ no molido

Lote nº	Densidad de vertido (ρ _v) [g/mL]	Densidad de colada (ρ _τ) [g/mL]	Factor de Hausner (ρ _τ /ρ _v)
0	0,23	0,28	1,20
1	0,12	0,16	1,33
2	0,40	0,43	1,08
3	0,31	0,39	1,26

Una variación de más del 100% es inaceptable para un procedimiento de fabricación robusto. Especialmente en formulaciones que contienen cantidades de API mayores que 10%, predomina el efecto sobre una compresión directa por la falta de dilución que equilibraría o cubriría las propiedades físico-químicas desfavorables de BIEW 2992 MA₂, según se explica en lo que sigue:

Polvo de BIEW 2992 MA₂, según se obtiene, tiene una deficiente capacidad de

24

fluencia cuando se utiliza en un procedimiento de formación directa de comprimidos. Esto requiere una reducción sustancial de la velocidad de formación de comprimidos estándar y provoca una alta variación de la fuerza de compactación y de la masa del comprimido debido a un llenado incompleto de los troqueles. Dado que el polvo es muy voluminoso, no se pueden alcanzar la masa diana del comprimido y una dureza aceptable del comprimido. Además de ello, las altas fuerzas de compactación aplicadas en el proceso de formación de comprimidos conduce a un rematado, mientras que las bajas fuerzas de compactación conducen a la pegajosidad de los comprimidos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar BIEW 2992 MA₂ en una forma en polvo sólida, adecuada para el tratamiento ulterior en formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral a escala comercial, que cumpla los estrictos requisitos impuestos a las composiciones farmacéuticas. Esto se ha de conseguir, independientemente de las densidades aparentes iniciales, según se comentado arriba.

Fracasaron varios enfoques para mejorar las propiedades de la sustancia farmacéutica BIEW 2992 MA₂, relevantes para la capacidad de tratamiento a escala de producción, es decir, para transformar la sustancia farmacéutica en una forma adecuada para la fabricación de una composición farmacéutica oral sólida, p. ej. experimentos de re-cristalización no proporcionaron BIEW 2992 MA₂ que cumpliera las propiedades requeridas.

Para los ingredientes activos precipitados con las propiedades físico-químicas exhibidas se aplican, habitualmente, diversas técnicas de granulación. La granulación en húmedo no era adecuada, dado que el API sufrió una descomposición hidrolítica y una reacción de degradación adicional durante el tratamiento.

Experimentos con API precipitado utilizando un tratamiento de granulación en seco, proporcionó un producto que variaba en la densidad de vertido con una estabilidad física deficiente de los gránulos. Como resultado de ello, el API no formó una unión persistente con los otros excipientes y se separó durante el tratamiento adicional. Por lo tanto, las agujas de BIEW 2992 MA₂ ascendían durante el movimiento en la mezcla, conduciendo a una mezcla no uniforme. Por lo tanto, el contenido de los primeros comprimidos producidos era demasiado bajo, mientras que los comprimidos contenían, al final, un exceso de API. En resumen, la uniformidad del contenido de API en el lote era inadecuada. Además, la desintegración y la dureza de los comprimidos obtenidos a partir del API granulado en seco era insatisfactoria, debido a la compactación por dos veces de la mezcla.

Mientras que experimentos con API molido, aplicando la granulación en seco, proporcionaban gránulos estables con una excelente unidad de contenido y un producto que no contenía cristales en forma de aguja en la mezcla final, la desintegración de los comprimidos obtenidos se prolongaba de manera insatisfactoria debido a la superficie

específica incrementada del API soluble. Inconvenientes adicionales eran una elevada cantidad de componentes finos en los gránulos que conducían a una variación de la fuerza de compresión.

La granulación en masa fundida caliente con API precipitado proporcionaba también gránulos estables con una excelente uniformidad del contenido y un producto que no contenía cristales en forma de aguja en la mezcla final, no obstante, los inconvenientes de este enfoque eran la variación de la fuerza de compresión necesaria para formar comprimidos de los gránulos, una variación de la densidad de vertido del producto y una tendencia a formar adherencias en la pared en el interior del cuenco de granulación del mezclador.

Los resultados resumidos aquí en lo que antecede demuestran que, prácticamente, no es posible asegurar un proceso robusto y una calidad constante del producto fármaco para las diversas características físico-químicas de BIBW 2992 MA₂, empleando simplemente, de forma rutinaria, técnicas estándares del estado conocido de la técnica.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto, el objetivo de la presente invención es obtener una forma de dosificación farmacéutica para la sustancia farmacéutica anterior que cumpla los requisitos de biodisponibilidad adecuados para el intervalo de dosificación diaria deseado y que se caracteriza, además, por un intervalo de perfil de liberación inmediato específico que proporciona un perfil de concentración-tiempo en el plasma apropiado del principio activo. Una característica de perfil de liberación específico de este tipo no es conocido de la técnica anterior para esta sustancia farmacéutica.

Un primer objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ que proporciona un perfil de disolución de liberación inmediata a lo largo de todo el intervalo de pH fisiológicamente relevante de pH 1 – 6,8 y agua (900 mL de medio de disolución, 50/75 rpm de velocidad de agitación y una temperatura de 37°C). Las características de disolución cumplen con los criterios de aceptación recomendados para formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata de no menos de 85% (Q = 80%) disueltas en el espacio de 60 minutos o menos (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Agosto 1997). Preferiblemente, no menos de 85% (Q = 80%) de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ (sal del API), se disuelve en el espacio de 30 minutos o menos, más preferiblemente en el espacio de 15 minutos.

JL

Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior que, bajo las condiciones anteriores, exhibe perfiles de disolución *in vitro* independientes de una concentración de dosificación de 1 a 160 mg de la sustancia activa, preferiblemente dentro de un intervalo de una concentración de dosificación de 5 a 100 mg, o, de forma más preferida, dentro de un intervalo de una concentración de dosificación de 5 a 50 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIEW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario ($C_{max,ss}$) aumenta de una manera proporcional a la dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

Cualesquiera intervalos proporcionados en relación con la presente invención pretenden incluir los valores límites, p. ej. un intervalo definido como "entre 10 y 160 mg" incluye los valores límites inferior y superior de 10 y 160 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIEW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima, normalizada en la dosis, del analito/sustancia activa en el plasma a estado estacionario ($C_{max,ss,norm}$) es similar para diferentes dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIEW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que el área en la curva de concentración de plasma-tiempo del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ss}$) aumenta de una manera proporcional a la dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, de preferencia entre 10 y 100 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIEW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que el área normalizada en la dosis en la curva de concentración de plasma-tiempo del analito/sustancia activa en el plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ss}$) es similar para diferentes dosis, preferiblemente cuando el intervalo de dosis de la sustancia activa está entre 10 y 160 mg, preferiblemente entre 10 y 100 mg.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación

farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata, caracterizado porque alcanza una concentración máxima en el plasma de pacientes de cáncer entre 0,75 y 7 horas, preferiblemente con un valor mediano entre 1 y 6 horas después de dosis sencilla, así como en estado estacionario.

5 Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 100 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 15 y 35
10 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 20 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

 Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario
15 en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 30 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 30 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

 Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario
20 en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 40 mg de BIBW
25 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

 Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ la cual proporciona un perfil de liberación inmediata en el que la concentración en plasma máxima en estado estacionario
30 en el plasma de pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados está al menos dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 35 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 50 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de cómo mínimo 14 días.

 Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior, en la que es una forma de dosificación administrable por vía oral.

35 Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior, que está en forma de un comprimido, cápsula, nódulos, polvo o gránulos.

78

Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para uso como un medicamento.

Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

5 Un objeto adicional de la presente invención es la forma de dosificación farmacéutica anterior, para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas.

10 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de la forma de dosificación farmacéutica anterior, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas, caracterizado porque una cantidad eficaz de la forma de dosificación farmacéutica antes definida se administra por vía oral a un paciente una o varias veces al día.

15 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a un producto intermedio compactado que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo obtenible por una compactación combinada (ya sea compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación) y subsiguiente tamizado del ingrediente activo compactado, opcionalmente en mezcla con un lubricante, para ajustar y equilibrar sus propiedades a granel y, por lo tanto, asegurar su adecuación para su tratamiento ulterior para dar una forma de dosificación acabada.

Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a mezclas intermedias y finales, preparadas a partir de dicho producto intermedio compactado, adecuado para el tratamiento ulterior en la preparación de formas de dosificación orales sólidas.

25 Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a formulaciones orales sólidas, hechas a partir de dicho producto intermedio compactado o a partir de dichas mezclas intermedias o a partir de dichas mezclas finales, listas para su uso/ingesta, p. ej. formulaciones de cápsulas y comprimidos, tales como comprimidos no revestidos o comprimidos revestidos con película, preparados por compresión directa.

30 Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a métodos para producir los productos intermedios compactados, mezclas intermedias y formulaciones orales sólidas mencionadas antes en esta memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35

Características de disolución y propiedades farmacocinéticas

79

En lo que sigue se describen ensayos de disolución para realizar una comparación *in vitro* de cuatro concentraciones de dosificación (20, 30, 40, 50 mg) de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂, descritos en los Ejemplos (Tabla 4) utilizando el aparato 2 (paletas) de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2:

- 5 Instrumento: Aparato 2 (paletas)
- Velocidad de las paletas 50/75 rpm
- Medio de disolución: tampón fosfato 0,05 M pH 6,8
- tampón Mc Ilvaine pH 4,0
- HCl 0,1 M pH 1
- 10 agua (50 rpm)
- Volumen: 900 ml
- Instantes de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 min
- Número de comprimidos (n): 12 por concentración de dosis
- La medición de la concentración en los recipientes de disolución se realizó con
- 15 HPLC-UV.

Los perfiles de disolución obtenidos son las concentraciones de dosificación de 20, 30, 40 y 50 mg de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂ de acuerdo con la invención a pH 1,0, 4,0, 6,8 y agua, respectivamente, se muestran en las Figuras 6 - 9.

20 Los valores medios obtenidos para una muestra de 12 comprimidos revestidos con película por lote y las columnas de error y representan los intervalos de confianza al 95% calculados. Como se puede ver por las Figuras 6 - 8 las cuatro concentraciones de dosificación disolvían más del 95% al cabo de 15 minutos. Por lo tanto, se considera que las cuatro concentraciones de dosificación de la formulación son equivalentes. Basado en un

25 comportamiento de disolución *in vitro* rápido similar de las cuatro concentraciones de dosificación (20, 30, 40, 50 mg) de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂ es de esperar un comportamiento *in vivo* equivalente.

En cuatro estudios de Fase I en pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados se analizaron las características farmacocinéticas (PK – siglas en inglés) de

30 BIEW 2992. Representativo para todos los estudios y todos los grupos de dosis testados (10 a 100 mg), se describe con mayor detalle el grupo de dosis de 40 mg de un ensayo. En la Figura 10 se exhiben los perfiles de concentración en plasma-tiempo individuales y de media geométrica (gMedia) de BIEW 2992 tras la administración de 40 mg el día 27 (administración una vez diaria) del Periodo de Tratamiento 1 (primeros 28 días de

35 tratamiento). Las concentraciones en plasma de BIEW 2992 aumentaban tras la administración por vía oral con concentraciones pico en el plasma en su mayor parte en torno a 2-5 horas después de la dosificación. Las concentraciones en plasma disminuían en

40

el espacio de las siguientes horas (hasta 9 h después de la dosificación), exhibiendo una primera fase de disposición. Se observó una segunda fase de disposición en el intervalo de tiempo de 9 h a 24 h post dosis. Basado en estos datos, BIBW 2992 exhibía al menos cinéticas de disposición biexponenciales.

La Figura 10 muestra una alta variabilidad inter-individual de las concentraciones en plasma de los pacientes individuales ($n = 17$) del grupo de dosis de 40 mg. La variabilidad (gCV = coeficiente geométrico de variación) de las concentraciones en plasma de la sustancia activa a diferentes instantes era 109 - 159 % hasta 9 horas tras la administración del fármaco, pero de 66,9 a 72,9 % en instantes posteriores (24 horas tras la administración del fármaco).

En cuatro ensayos de Fase I en pacientes de cáncer con diversos tumores sólidos avanzados con monoterapia con BIBW 2992, así como en un ensayo de terapia con BIBW 2992 junto con docetaxel no se observó, mediante inspección visual, signo alguno de desviación a partir de un incremento proporcional de la dosis en AUC y C_{max} de la sustancia activa ni después de una dosis simple ni en el estado estacionario para una dosificación de una vez al día. Como consecuencia de ello, en pacientes de cáncer $C_{max,ss}$ gMedia y $AUC_{t,ss}$ de la sustancia activa aumentaban de una manera proporcional a la dosis tras una dosis sencilla y en estado estacionario, para una dosificación qd (una vez al día). En las Figuras 11 y 12 se exhiben valores representativos de todos los valores C_{max} así como de AUC a partir de los cuatro ensayos de monoterapia en fase I, los respectivos parámetros PK en estado estacionario. En las Figuras 13 y 14 se exhiben valores representativos de todos los valores C_{max} así como de AUC a partir del ensayo de combinación en fase I de BIBW 2992 junto con docetaxel, los respectivos parámetros PK de BIBW 2992. No hubo ninguna desviación de la proporcionalidad de dosis observada para concentraciones en plasma del fármaco medidas antes de la administración del fármaco en estado estacionario ($C_{pre,ss}$) en pacientes de cáncer en diversos ensayos clínicos, observada a través de inspección visual (datos no mostrados).

Formulaciones sólidas que comprenden BIBW 2992 MA₂ y métodos para su preparación

Se encontró que el problema en el que se fundamenta la presente invención se resuelve aplicando una etapa de compactación (ya sea compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación) del ingrediente activo BIBW 2992 MA₂ para la densificación del material y una o múltiples etapas de tamizado subsiguientes para disgregar la cinta, así como para la reducción ulterior del tamaño de partículas y la dispersión del API antes de la

mezcla con todos los excipientes y la compresión directa adicional.

Producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA₂

5 Un objeto de la presente invención está dirigido a un producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA₂ en forma de un polvo obtenible mediante una etapa de compactación, seleccionada de compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación, combinada con al menos una etapa de tamizado a partir de BIBW 2992 MA₂ después de la compactación, opcionalmente en mezcla con un lubricante.

10 El producto intermedio compactado de acuerdo con la invención en su forma de realización más amplia es BIBW 2992 MA₂ en forma de un polvo, que comprende un lubricante en una cantidad de 0 a 2,0 %, calculado en base a la cantidad de sal del API.

Se caracteriza por los siguientes parámetros:

15 La distribución del tamaño de partículas se puede especificar en los intervalos de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.35 (Farmacopea Europea, 6.02 Ed.).

"x10" significa un tamaño de partículas correspondiente al 10 por ciento de la distribución acumulativa subdimensionada.

"x50" significa un tamaño mediano de las partículas, es decir, el 50 por ciento de las partículas son menores y el 50 por ciento de las partículas son mayores que x50.

20 "x90" significa un tamaño de partículas correspondiente al 90 por ciento de la distribución acumulativa subdimensionada.

– En la forma de realización más amplia, la distribución del tamaño de las partículas se caracteriza por los intervalos $x10 < 200 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x50 < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x90 < 600 \mu\text{m}$;

25 – preferiblemente por los intervalos $x10 < 100 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x50 < 200 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x90 < 400 \mu\text{m}$;

– y, de la forma más preferida y como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 4 y la Figura 5, por los intervalos:

30 – $x10 < 5 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x50 < 100 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x90 < 200 \mu\text{m}$ y $x100 < 1000 \mu\text{m}$.

– La densidad de vertido (ρ_p) se puede especificar en los intervalos: $0,2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1,0 \text{ g/mL}$

– El factor de Hausner (HF) se puede especificar en los intervalos: $1,00 < HF < 1,50$.

35

Mezclas intermedias preparadas a partir del producto intermedio compactado de

82

BIBW 2992 MA₂

Un objeto adicional de la presente invención está dirigido a mezclas intermedias y finales, preparadas a partir del producto intermedio compactado que comprende BIBW 2992 MA₂, adecuadas para el tratamiento ulterior en la preparación de formas de dosificación orales sólidas, según se define aquí antes con respecto al producto intermedio compactado. Mezclas intermedias y finales de acuerdo con la invención en sus formas de realización más amplias se caracterizan por contenidos seleccionados de los componentes (a) a (g):

- (a) producto intermedio compactado de BIBW 2992 de acuerdo con el primer objeto de la invención en una cantidad de aproximadamente 1 a 99 % en peso,
- (b) opcionalmente, uno o más soportes en una cantidad de aproximadamente 10 a 99 % en peso,
- (c) uno o más aglutinantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 99 % en peso, de preferencia 1 a 99 % en peso,
- (d) uno o más deslizantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso,
- (e) uno o más desintegrantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso,
- (f) uno o más lubricantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, de preferencia 0,1 a 10 % en peso, y
- (g) 0 a 10 % en peso de excipientes y/o adyuvantes adicionales,

en donde es obligatoria la presencia de al menos uno de los componentes (b) a (g), pero también se permite que estén presentes dos hasta a lo sumo los seis componentes opcionales (b) a (g), además del componente (a) en las mezclas intermedias y finales, ascendiendo la suma de todos los componentes a 100%.

Para evitar cualquier duda, el fin primario de los deslizantes es mejorar la capacidad de fluencia de un polvo, mientras que los lubricantes previenen que los ingredientes se apelmacen, p. ej. que se peguen a los troqueles de los comprimidos o la máquina de relleno de cápsulas. Los lubricantes también aseguran que la formación de comprimidos pueda

83

producirse con un bajo rozamiento entre el sólido y la pared del troquel.

Como es de cajón, cualquiera de los componentes auxiliares (a) a (g), mencionados genérica o específicamente, deben ser comestibles y farmacológicamente aceptables.

El componente soporte (b) puede ser

5 un componente orgánico sólido, tal como

- azúcares,

(p. ej. monosacáridos tal como glucosa; oligosacáridos tales como sacarosa, o disacáridos tales como lactosa en diversas modificaciones cristalinas, tales como precipitadas, secadas por pulverización, secadas en tambor o co-procesadas con

10 excipientes adicionales tales como celulosa microcristalina, o sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol, dulcitol, ribitol, eritritol),

- celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa en polvo o celulosa microcristalina)
- almidón o almidones modificados (p. ej. pre-gelatinizados, o parcialmente hidrolizados),

15 o un componente inorgánico sólido, tal como

- fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, hidroxil-apatito, sulfato de calcio, carbonato de calcio,

o un componente semisólido, tal como

- lípidos o parafina.

20 Los aglutinantes (c) se pueden seleccionar a partir de

- celulosa y/o sus derivados, tales como celulosa microcristalina, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
- almidón o almidones modificados (p. ej. pre-gelatinizados, o parcialmente hidrolizados),

25 - polietilenglicoles

- polivinilpirrolidonas (p. ej. Kollidon® K30), poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos) o co-polimerizados de los mismos (p. ej. Copovidona).

Los deslizantes (d) se pueden seleccionar de sílice coloidal, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, talco o estearato de magnesio.

30 Los desintegrantes (e) se pueden seleccionar de glicolato de almidón sódico, croscopovidona, croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica y almidón de maíz secado.

Los lubricantes (f) se pueden seleccionar a partir de ácido esteárico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, tribehenato de glicerol o polietilenglicol.

35 Los excipientes y/o adyuvantes adicionales se pueden seleccionar de cualesquiera otros componentes que no caigan bajo las definiciones de los componentes (b) a (f) o que no se mencionen específicamente para los componentes (b) a (f). Sólo a modo de ejemplo,

84

agentes colorantes, que incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, y dióxido de titanio caerían bajo esta categoría.

Formas de realización preferidas (1) y (2) de las mezclas intermedias de acuerdo con la invención se caracterizan como sigue (las cantidades se proporcionan en % en peso de la mezcla intermedia total):

- | | | | |
|-----|-------|---|-------------|
| (1) | (1.1) | Producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA ₂ : | 5 % - 50% |
| | (1.2) | Soporte/aglutinante o combinación de los mismos: | 55 % - 95% |
| | (1.3) | Desintegrante: | 0,5% - 3,0% |
| 10 | (1.4) | Deslizante: | 0,1% - 2,0% |
| | (1.5) | Lubricante: | 0% - 2,0% |
| | (1.6) | Excipientes y/o adyuvantes adicionales | 0 a 5 %. |

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (1.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (1.2), (1.3) (1.4), (1.5) y (1.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionadas han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

- | | | | |
|-----|-------|---|-------------|
| (2) | (2.1) | Producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA ₂ : | 15 % - 30% |
| 20 | (2.2) | Soporte/aglutinante o combinación de los mismos: | 75 % - 85% |
| | (2.3) | Desintegrante: | 1,5% - 2,5% |
| | (2.4) | Deslizante: | 0,1% - 1,0% |
| | (2.5) | Lubricante: | 0% - 1,0% |
| | (2.6) | Excipientes y/o adyuvantes adicionales | 0 a 3 %. |

Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (2.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (2.2), (2.3) (2.4), (2.5) y (2.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionadas han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

Formas de realización preferidas (3), (4) y (5) de las mezclas finales de acuerdo con la invención se caracterizan como sigue (las cantidades se proporcionan en % en peso de la mezcla final total):

- | | | | |
|-----|-------|---|-------------|
| (3) | (3.1) | Producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA ₂ : | 5 % - 50% |
| 35 | (3.2) | Soporte/aglutinante o combinación de los mismos: | 55 % - 95% |
| | (3.3) | Desintegrante: | 0,5% - 3,0% |

- (3.4) Deslizante: 0,1% - 2,0%
- (3.5) Lubricante: 0,5% - 3,0%
- (3.6) Excipientes y/o adyuvantes adicionales 0 a 1 %.

5 Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (3.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (3.2), (3.3) (3.4), (3.5) y (3.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionadas han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

- 10 (4) (4.1) Producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA₂: 25 % - 55%
- (4.2) Soporte o combinación del mismo: 75 % - 85%
- (4.3) Desintegrante: 0,5% - 3,0%
- (4.4) Deslizante: 0,1% - 2,0%
- (4.5) Lubricante: 0,5% - 3,0%
- 15 (4.6) Excipientes y/o adyuvantes adicionales 0 a 1 %.

 Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (4.1) y 1, 2, 3 ó 4 de (4.2), (4.3) (4.4), (4.5) y (4.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionadas han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

- 20 (5) (5.1) Producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA₂: 10 % - 25%
- (5.2) Soporte o combinación del mismo: 75 % - 85%
- (5.3) Desintegrante: 0,5% - 3,0%
- 25 (5.4) Deslizante: 0,1% - 2,0%
- (5.5) Lubricante: 0,5% - 3,0%
- (5.6) Excipientes y/o adyuvantes adicionales 0 a 1 %.

 Cualquier combinación binaria, ternaria, cuaternaria o quinaria que comprenda (5.1) y 30 1, 2, 3 ó 4 de (5.2), (5.3) (5.4), (5.5) y (5.6), en donde las cantidades de los componentes proporcionadas han sido corregidas debido a los componentes ausentes, se entiende que son formas de realización preferidas adicionales de mezclas intermedias.

Formulación oral sólida lista para su uso/ingesta

86

Formulaciones orales sólidas listas para su uso/ingesta, hechas a partir del producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA₂ o a partir de mezclas intermedias comprende polvos, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas.

5 Formulaciones de cápsula de acuerdo con la invención comprenden el producto intermedio compactado en forma de polvo de BIEW 2992 MA₂, una mezcla intermedia que comprende el producto intermedio compactado en forma de polvo, nódulos o gránulos obtenidos por granulación en húmedo, en seco o en masa fundida, convencional, de una mezcla intermedia adecuada, rellenas en cápsulas convencionales, p. ej. cápsulas de
10 gelatina dura o de HPMC.

Formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención comprenden comprimidos obtenidos por compresión directa de una mezcla final adecuada o mediante formación de comprimidos de nódulos o gránulos obtenidos por granulación en húmedo, en seco o en masa fundida convencional de una mezcla intermedia adecuada.

15 Las formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención se pueden no revestir o revestir, p. ej. revestir con película, utilizando revestimientos adecuados que se sabe no afectan negativamente a las propiedades de disolución de la formulación final. Por ejemplo, los comprimidos se pueden proveer de un revestimiento de sellado para la protección del entorno de los pacientes y del equipo clínico, así como para fines de
20 protección frente a la humedad, disolviendo un polímero de alto peso molecular tal como polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa, junto con plastificantes, lubricantes y, opcionalmente, pigmentos y tensioactivos en agua o un disolvente orgánico, tal como acetona y pulverizando esta mezcla sobre los núcleos de los comprimidos dentro de un equipo de revestimiento tal como un bombo de revestimiento o un revestidor en lecho fluido
25 con inserto Wurster.

Adicionalmente, agentes tales como cera de abejas, goma laca, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), zeína, polímeros formadores de película, tales como hidroxipropil-celulosa, etilcelulosa y metacrilatos polímeros, se pueden aplicar a los comprimidos, con la condición de que el revestimiento no tenga un efecto sustancial sobre la
30 desintegración/disolución de la forma de dosificación y de que la forma de dosificación revestida no se vea afectada en su estabilidad.

Después de haber revestido con película la forma de dosificación, un revestimiento de azúcar se puede aplicar sobre la forma de dosificación farmacéutica sellada. El revestimiento de azúcar puede comprender sacarosa, dextrosa, sorbitol y similares o
35 mezclas de los mismos. Si se desea, a la solución de azúcar se pueden añadir colorantes u opacificantes.

Las formulaciones orales sólidas de acuerdo con la presente invención contienen, preferiblemente, 1 a 150 mg, más de preferencia 5 a 100 mg, del API, basado en BIBW 2992 (las cantidades dadas en este párrafo y para la composición total de las formulaciones de comprimidos que se dan aquí en lo que sigue se recalculan a partir de las cantidades de

5 BIBW 2992 MA₂ para referirse al contenido de la base libre BIBW 2992). Formas actualmente preferidas comprenden 5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 ó 100 mg de BIBW 2992, respectivamente.

Por ejemplo, la composición total de la formulaciones de comprimidos de acuerdo con la invención pueden variar dentro de los siguientes intervalos, con la condición de que

10 se cumpla la composición proporcional arriba dada con respecto a las mezclas intermedias:

1 a 150 mg de BIBW 2992,
50 a 500 mg de soporte, aglutinante o combinaciones de los mismos
0.1 a 5 mg de un deslizante,
15 1 a 15 mg de un desintegrante,
1 a 15 mg de un lubricante,
preferiblemente
20 a 70 mg de BIBW 2992,
120 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos
20 0,5 a 5 mg de un deslizante,
2,5 a 15 mg de un desintegrante,
2,5 a 15 mg de un lubricante,

Formulaciones sólidas de la presente invención tienden a ser poco higroscópicas. Éstas se pueden envasar utilizando blísters de PVC, blísters de PVDC o un material de

25 envasado a prueba de la humedad, tales como envases blister de lámina de aluminio, blister de alu/alu, blister de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, frascos de vidrio y frascos de HDPE, que contiene opcionalmente un rasgo resistente a los niños o pueden ser evidentes a la violación. El material de envasado primario puede comprender un secante tal como un tamiz molecular o gel de sílice para mejorar la

30 estabilidad química del API. Se pueden utilizar un envasado opaco, tal como materiales blister coloreados, tubos, frascos de vidrio de color pardo o similares para prolongar la duración del API mediante reducción de la fotodegradación.

Procedimiento para preparar productos intermedios compactados, mezclas

35 **intermedias y formulaciones orales sólidas**

88

Otro objeto de la presente invención se dirige a métodos para producir el producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA₂, las mezclas intermedias y las formulaciones orales sólidas mencionadas aquí antes.

5 *Procedimiento para preparar productos intermedios compactados*

El producto intermedio compactado que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo se puede obtener mediante una etapa de compactación, seleccionada de compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación, combinada con al menos una etapa de tamizado, adicional a la disgregación de la cinta o de las briquetas, (Figura 1),
10 opcionalmente en mezcla con un lubricante.

La etapa de compactación por rodillos se introdujo para la densificación del material (véase la Tabla 3), que puede tener

- una variabilidad de la densidad de vertido entre 0,10 y 0,4 mg/mL (véase la Tabla 1)
15 y
- un factor de Hausner entre 1,05 y 1,61 (véase la Tabla 1).

20

25

30

35

89

Tabla 3: Características del polvo y de los comprimidos de BIEW 2992 MA₂ antes y después de la introducción de Compactación por Rodillos y Tamizado

Lote de sustancia farmacéutica	1	1	1	1	2	3 5
Densidad de vertido [g/mL]	0,12	0,12	0,12	0,12	0,31	0,40
Compactación por rodillos	Nº	Sí				
Tamizado 1	Nº	Tamiz A				
Tamizado 2	Nº	Nº	Tamiz B	Tamiz C		
Densidad de vertido [g/mL] de producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA ₂	--	0,33	0,29	0,24	0,41	0,36
Densidad de vertido [g/mL] De la mezcla final	0,40	0,56	0,53	0,53	0,60	0,60
Contenido de comprimido RSD [%] (Dosis baja)	*	7,7	3,6	1,4	**	**
Contenido de comprimido RSD [%] (Dosis alta)	*	3,4	1,4	1,0	0,8	1,7

RSD: Desviación Estándar Relativa

- 25
- * No posible la formación de comprimidos debido a un llenado impropio de los troqueles, pegajosidad, estratificación de comprimidos

** No producida

- 30
- La compactación por rodillos se puede llevar a cabo con

– API BIEW 2992 MA₂ solo u, opcionalmente, con

– una pre-mezcla del API con 0 a 1,0% de un lubricante en un mezclador de caída libre o de vuelteo para prevenir una pegajosidad principal en los rodillos de compactación.

– La adición de un lubricante se puede evitar si se utiliza una pre-mezcla agitada y se mantiene en agitación cuando se carga en el compactador de rodillos.
- 35

El API o la pre-mezcla del API se compacta en un compactador de rodillos convencional



- opcionalmente con una alineación horizontal, vertical o en ángulo de 45° de los rodillos de compactación,
- que pueden ser de superficie lisa o perfilada.

La fuerza de compactación puede variar

- 5 - entre 1 kN/cm y 20 kN/cm,
- preferiblemente entre 2 kN/cm y 10 kN/cm,

a una velocidad de compactación de los rodillos de compactación

- entre 1 rpm y 30 rpm,
- preferiblemente entre 1 rpm y 10 rpm,

- 10 y una anchura de separación entre los rodillos de compactación

- entre 1 mm y 10 mm
- preferiblemente entre 1 mm y 5 mm

La velocidad de desintegración (Figura 2), así como la velocidad de disolución (Figura 2) de comprimidos, preparados a partir del producto intermedio compactado se pueden incrementar mediante el aumento de la fuerza de compactación del compactador de rodillos dentro de los límites descritos.

- 15 El producto intermedio compactado es recibido desde los rodillos de compactación en forma de cintas que se rompen directamente en gránulos mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla entre 0,5 mm y 1,6 mm. Así, la etapa de compactación de acuerdo con la invención resulta en el producto intermedio compactado en forma de gránulos.

- 20 Subsiguientemente, en la segunda etapa, los gránulos se tamizan mediante una máquina tamizadora tal como, p. ej., una máquina tamizadora oscilante o cónica o un molino de martillo, con un tamaño de malla de 0,5 a 2,0 mm, de preferencia aproximadamente 1,0 mm, dando como resultado el producto intermedio compactado en forma de un polvo.
- 25 Opcionalmente se lleva a cabo una segunda etapa de tamizado, mientras que ésta debería realizarse con un tamaño de malla de 0,3 a 0,5 mm, de preferencia aproximadamente 0,5 mm.

- 30 *Procedimiento para preparar las mezclas intermedias y las mezclas finales*

Mezclas intermedias:

- 35 Cualesquiera mezclas intermedias que comprenden el API EIBW 2992 MA₂ en forma de un polvo se preparan mezclando el API con soporte, aglutinante o combinación de los mismos, deslizantes, colorantes y aromas sólidas en un mezclador de caída libre o de tambor.

9f

Mezclas finales:**Polvos orales:**

- 5 La mezcla intermedia que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo se combina con soportes, aglutinantes, deslizantes, colorantes y aromas sólidos en un mezclador de caída libre o de vuelteo.

Gránulos orales:

- 10 La mezcla intermedia que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo se combina con cargas, soportes, aglutinantes sólidos, colorantes y aromas sólidos en un mezclador de caída libre o de vuelteo. La mezcla se compacta en un compactador de rodillos y se disgrega mediante una unidad de granulación con un tamaño de malla de aproximadamente 2 mm.

Nódulos en cápsulas:

- 15 La mezcla intermedia que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo se combina con polietilenglicol sólido y celulosa microcristalina y se extrude a través de una extrusora caldeada. Los nódulos se esferonizan. Después de la esferonización, los nódulos resultantes se envasan en cápsulas de gelatina dura.

- 20 **Comprimidos y Comprimidos revestidos con película:**

La mezcla intermedia que comprende BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo se combina con cargas, soportes, aglutinantes, deslizantes y desintegrantes en un mezclador de caída libre o de vuelteo. Finalmente, el lubricante se añade a la mezcla principal y se realiza una mezcla adicional.

- 25 *Procedimiento para preparar las formulaciones orales sólidas*

Polvos orales:

La mezcla de polvos final se envasa en saquitos.

- 30 **Gránulos orales:**

Los gránulos se envasan en saquitos.

Nódulos en cápsulas:

- 35 Después de la esferonización, los nódulos resultantes se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Comprimidos y Comprimidos revestidos con película:

La mezcla final se comprime en una prensa para comprimidos adecuada para

92

producir comprimidos mediante una fuerza de compresión adecuada para obtener los parámetros de calidad con respecto a resistencia al aplastamiento, altura del comprimido y desintegración, según se muestra en la Tabla 5.

- 5 Opcionalmente, los núcleos de los comprimidos se revisten en un revestidor de tambor mediante una suspensión de revestimiento utilizando, p. ej., un revestidor Glatt GC 550/750.

Breve descripción de las Figuras:

- 10 Comprimidos de EIBW 2992 MA₂ mencionados en relación con las figuras son formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención.

La **Figura 1** muestra, esquemáticamente, el procedimiento para preparar el producto intermedio EIBW 2992 MA₂ compactado, que comprende

- 15 (1) una etapa de compactación utilizando un rodillo de compactación y una unidad de granulación que rompe en gránulos las cintas recibidas de los rodillos de compactación, y
(2) una etapa de tamizado.

- La **Figura 2** muestra la aceleración del tiempo de desintegración de comprimidos de EIBW 2092 MA₂ de 20 mg, incrementando la fuerza de compactación de los rodillos.

La **Figura 3** muestra la aceleración de la tasa de disolución de comprimidos de EIBW 2992 MA₂ de 20 mg, incrementando la fuerza de compactación de los rodillos.

- 25 **Figura 4:** muestra el incremento del tamaño de las partículas para Productos Intermedios Compactados después de la etapa de granulación de EIBW 2992 MA₂ precipitado mediante variación de la Fuerza de Compactación medida por el Análisis Óptico del Tamaño de Partículas.

- 30 **Figura 5:** muestra el incremento del tamaño de las partículas para Productos Intermedios Compactados después de la etapa de granulación de EIBW 2992 MA₂ precipitado mediante variación de la Fuerza de Compactación medida por el Análisis de Difracción por Láser.

- Figura 6:** muestra la comparación de disolución de comprimidos de EIBW 2992 MA₂ revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (según se describe en la Tabla 4) en ácido clorhídrico 0,1 M, pH 1,0; paletas 75 rpm / n=12.

Figura 7: muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg (según se describe en la Tabla 4) en tampón Mollivaine, pH 4,0; paletas 75 rpm / n=12.

Figura 8: muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg en tampón fosfato 0,05 M, pH 6,5; paletas 75 rpm / n=12.

Figura 9: muestra la comparación de disolución de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ revestidos con película en las concentraciones de dosificación de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg en agua; paletas 50 rpm / n=12.

Figura 10: muestra los perfiles de concentración en plasma-tiempo del fármaco individual y de media geométrica de BIEW2992 después administración oral múltiple de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ de 40 mg q.d. durante 27 días en TP (periodo de tratamiento) 1 (n = 17). La concentración en plasma se refiere a la base libre de BIEW2992.

Figura 11: muestra las concentraciones en plasma máximas normalizadas en dosis individual y de media geométrica de BIEW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I.

Figura 12: muestra los valores de AUC_{0-ss} normalizados en dosis individual y de media geométrica en estado estacionario de BIEW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I.

Figura 13: muestra las concentraciones en plasma máximas normalizadas en dosis individual y de media geométrica de BIEW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ el día 1 del Periodo de Tratamiento 1 a partir de un ensayo en Fase I.

Figura 14: muestra los valores de AUC₀₋₂₄ normalizados en dosis individual y de media geométrica de BIEW 2992 BS después administración oral múltiple de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ el día 1 del Periodo de Tratamiento 1 a partir de un ensayo en Fase I.

Los siguientes ejemplos no limitativos sirven para ilustrar la invención: La Tabla 4 muestra composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la invención.

Tabla 4: Composición a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA₂

Formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
BIBW 2992 MA ₂ , no molido (= base de BIBW 2992)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	102,4600 (70,0000)
Lactosa monohidratada	123,3600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5110
Celulosa microcristalina	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Crospovidona	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Sílice coloidal anhidra	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Estearato de magnesio	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Total	180,0000	270,0000	360,0000	450,0000	630,0000

Las formulaciones A, B, C, D y E son comprimidos que se pueden revestir con un revestimiento de película de acuerdo con la Tabla 6.

La Tabla 5 muestra propiedades a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA₂.

95

Tabla 5: Propiedades a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIEW 2992 MA₂ a obtener mediante una dureza de compactación adecuada de la prensa de comprimidos

Formulación	Propiedad del comprimido	Resistencia al aplastamiento	Altura	Desintegración
A	Diana	75 N	3,5 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>45 N	3,2 -3,8 mm	< 20 min
B	Diana	90 N	4,1 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>65 N	3,8 - 4,4 mm	< 20 min
C	Diana	100 N	4,5 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>80 N	4,2 - 4,8 mm	< 20 min
D	Diana	110 N	5,1 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>90 N	4,8 - 5,4 mm	< 20 min
E	Diana	125 N	5,9 mm	< 15 min
	Límites de la media	±20 N	n.a.	n.a.
	Límites del individual	>95 N	5,6 - 6,2 mm	< 20 min

96

Tabla 6: Composición a modo de ejemplo de revestimientos de película para las Formulaciones A-E

Revestimiento para la Formulaci3n	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Hipromelosa	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Polietilenglicol 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Di3xido de titanio	1,1300	0,6825	1,3080	0,9750	1,1700
Barniz Indigo Carm3n aluminio	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Talco	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Polisorbato 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Agua purificada (componente vol3til)	--	--	--	--	--
Total	5,0000	7,0000	8,0000	10,0000	12,0000

5 La Tabla 7 muestra composiciones farmac3uticas s3lidas alternativas de acuerdo con la invenci3n.

10

15

20

25

Tabla 7: Composición a modo de ejemplo de comprimidos sólidos de BIBW 2992 MA₂

Formulación	F	G	H	I	J	K
Ingrediente	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
BIBW 2992 MA ₂ , no molido (= base de BIBW 2992)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (50,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Lactosa monohidratada	58,048	232,190	550,220	65,435	261,740	616,200
Celulosa microcristalina	7,500	30,000	80,000	--	--	--
Crospovidona	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000
Sílice coloidal anhidra	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Estearato de magnesio	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
Total	75,00	300,00	800,00	75,00	300,00	800,00

Las Formulaciones F, G y H son comprimidos que se pueden revestir con un revestimiento
5 de película de acuerdo con la Tabla 8.

Tabla 8: Composición a modo de ejemplo de revestimientos con película para las Formulaciones F-H

Revestimiento para la Formulación	F	G	H
Ingrediente	mg por comprimido		
Hipromelosa	1,500	5,000	10,000
Polietilenglicol 400	0,150	0,500	1,000
Dióxido de titanio	0,750	2,500	5,000
Talco	0,600	2,000	4,000
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--
Total	3,000	10,000	20,000

La Tabla 9 muestra composiciones farmacéuticas alternativas de acuerdo con la invención. L, M y N son comprimidos, O se puede comprimir para formar comprimidos después de granulación en masa fundida en caliente o se puede utilizar en forma de gránulos orales. Alternativamente, se puede extrudir para formar nódulos y se puede incorporar en una cápsula dura.

Tabla 9: Composición a modo de ejemplo de Formulaciones sólidas de BIBW 2992 MA₂

Formulación	L	M	N	O	P	Q
Producto Intermedio Compactado de BIBW 2992 MA ₂	60,0 mg	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg	30,0 mg
Lactosa monohidratada	42,5 mg	125,0 mg	-	-	-	125,0 mg
Celulosa microcristalina	-	20,0 mg	125,0 mg	70,0 mg	-	20,0 mg
Fosfato de calcio	40,5 mg	-	20,0 mg	-	-	-
Aceite de Soja	-	-	-	-	145,0 mg	-
Macrogol 6000	-	-	-	80,0 mg	-	-
Copovidona	2,0 mg	-	-	-	-	-
Glicolato de almidón sódico	5,0 mg	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	5,0 mg	5,0 mg	-	-	5,0 mg
Sílice coloidal	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg	-	10,0 mg	1,0 mg
Aroma sólido	-	-	-	5,0 mg	-	4,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg	-	-	-
Total	135,0 mg	185,0 mg	185,0 mg	185,0 mg	185,0 mg	185,0 mg

- 5 La Formulación P se prepara en forma de una fillmix líquida del producto intermedio compactado suspendido de BIBW 2992 MA₂. Después de la homogeneización, se incorpora en cápsulas de gelatina dura o blanda. La Formulación Q es un polvo oral.

100

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIEW 2992 MA₂ (sal del API), que proporciona un perfil de disolución de liberación inmediata a lo largo del intervalo de pH fisiológicamente relevante de pH 1 – 6,8 y agua, en donde no menos de 85% (Q = 80%) se disuelve en el espacio de 60 minutos o menos *in vitro* bajo las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: aparato 2 (paletas), 900 mL de medio de disolución de pH 1 – 6,8 o agua, y una velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, preferiblemente 50 ó 75 rpm, a una temperatura de 37°C.
2. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en el espacio de 30 minutos *in vitro*.
3. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en el espacio de 15 minutos *in vitro*.
4. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración máxima de la sustancia activa en plasma en estado estacionario ($C_{max,ss}$) aumenta de una manera proporcional a la dosis.
5. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo del analito/sustancia activa en plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ss}$) aumenta de una manera proporcional en la dosis.
6. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que proporciona un perfil de liberación inmediata, caracterizada porque alcanza una concentración en plasma máxima en el plasma de pacientes de cáncer entre 0,75 y 7 horas, preferiblemente con un valor medio entre 1 y 6 horas después de dosis sencilla, así como en estado estacionario.
7. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

101

reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 100 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 15 y 35 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 20 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.

8. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 30 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 30 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.

9. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 40 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.

10. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 35 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 50 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.

11. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como una forma de dosificación administrable por vía oral.

12. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en forma de un comprimido, cápsula, nódulos, polvo o gránulos.

13. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, para uso como una composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa, preferiblemente para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de

102

enfermedades oncológicas.

14. Método para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas, caracterizado porque una cantidad eficaz de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 se administra por vía oral a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una o varias veces al día.

15. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende valores del intervalo de dosis entre 1 y 160 mg de la sustancia activa.

16. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedades oncológicas, caracterizado porque una cantidad eficaz de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 se administra por vía oral a un paciente una o varias veces al día.

17. Un producto intermedio compactado que comprende BIEW MA₂ (sal de API) en forma de un polvo obtenible mediante una etapa de compactación, seleccionada de compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación, combinada con al menos una etapa de tamizado después de la compactación, opcionalmente en mezcla con un lubricante en una cantidad de 0 a 2,0%, calculada en base a la cantidad de sal de API en peso.

18. El producto intermedio compactado de la reivindicación 17, caracterizado por una distribución del tamaño de partículas de
 $x_{10} < 200 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$.

19. El producto intermedio compactado de la reivindicación 17, caracterizado por una densidad de vertido (ρ_p) en el intervalo de $0,2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1,0 \text{ g/mL}$ y/o un Factor de Hausner (HF) en el intervalo de $1,00 < \text{HF} < 1,30$.

20. Una mezcla intermedia o final, preparada a partir del producto intermedio compactado de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19.

21. La mezcla intermedia o final de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada, además, por contenidos seleccionados de componentes (a) a (g):

(03)

(a) producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA₂ en una cantidad de aproximadamente 1 a 99 % en peso,

(b) opcionalmente, uno o más soportes en una cantidad de aproximadamente 10 a 99 % en peso,

(c) uno o más aglutinantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 99 % en peso,

(d) uno o más deslizantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso,

(e) uno o más desintegrantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso,

(f) uno o más lubricantes en una cantidad de aproximadamente 0 a 10 % en peso, y

(g) 0 a 10 % en peso de excipientes y/o adyuvantes adicionales,

en donde es obligatoria la presencia de al menos uno de los componentes (b) a (g), pero también se permite que estén presentes dos hasta a lo sumo los seis componentes opcionales (b) a (g), además del componente (a) en las mezclas intermedias y finales, ascendiendo la suma de todos los componentes a 100%.

22. Formulaciones orales sólidas listas para su uso/ingesta, preparadas a partir del producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 o a partir de una mezcla intermedia de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21.

23. Formulaciones orales sólidas de acuerdo con la reivindicación 22, seleccionadas de polvos, gránulos, nódulos, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas.

24. Comprimido oral sólido de acuerdo con la reivindicación 22, obtenido mediante compresión directa de una mezcla final de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21 o mediante formación de comprimidos de nódulos o gránulos obtenidos mediante granulación en húmedo, en seco o en masa fundida caliente, convencional, de una mezcla intermedia de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21.

104

25. El comprimido de la reivindicación 24, estando dicho comprimido no revestido o revestido, p. ej. revestido con película.

5 26. El comprimido de la reivindicación 24 ó 25, que comprende 1 a 150 mg del API, basado en BIEW 2992 (la base libre).

10 27. El comprimido de la reivindicación 24, 25 ó 26, que comprende
1 a 150 mg de BIEW 2992,
50 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos,
0.1 a 5 mg de un deslizante,
1 a 15 mg de un desintegrante, y
1 a 15 mg de un lubricante.

15 28. Formulación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, envasada en blisters de PVC, blisters de PVDC o un material de envasado a prueba de la humedad, tal como envases blister de lámina de aluminio, blister de alu/alu, blister polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, materiales blister de color, tubos, frascos de vidrio de color pardo y frascos de HDPE, que opcionalmente contienen un rasgo resistente a los niños, que opcionalmente comprenden un desecante tal como tamiz
20 molecular o gel de sílice.

25 29. Un método para producir el producto intermedio compactado de BIEW 2992 MA₂ en forma de un polvo, que comprende una etapa de compactación seleccionada de compactación por rodillos, aglomeración o aglutinación, combinada con al menos una etapa de tamizado.

30 30. El método de la reivindicación 29, en el que la etapa de compactación por rodillos se lleva a cabo con

- BIEW 2992 MA₂ solo u, opcionalmente, con
- una pre-mezcla de BIEW 2992 MA₂ con 0 a 1,0% de un lubricante en un mezclador de caída libre o de vuelteo para prevenir una pegajosidad principal en los rodillos de compactación.

35 31. El método de la reivindicación 30, en el que la etapa de compactación por rodillos se lleva a cabo en un compactador de rodillos

- opcionalmente con una alineación horizontal, vertical o en ángulo de 45° de los

rodillos de compactación,

- que pueden ser de superficie lisa o perfilada,

utilizando una fuerza de compresión que varía

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

5 a una velocidad de compactación de los rodillos de compactación

- entre 1 rpm y 30 rpm,

y una anchura de separación entre los rodillos de compactación

- entre 1 mm y 10 mm

706

RESUMEN

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN BIEW 2992

5

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la sustancia activa BIEW 2992 en forma de la sal dimaleato, que proporciona un perfil de liberación inmediata de la sustancia activa, además, la invención se refiere a productos intermedios compactados que comprenden sal dimaleato de BIEW 2992 (BIEW 2992 MA₂) en forma de un polvo preparado al utilizar una etapa de compactación por rodillos y de tamizado combinada a partir de BIEW 2992 MA₂, a mezclas intermedias preparadas a partir de dicho producto intermedio compactado, así como en forma de formulaciones orales sólidas que proporcionan un perfil de liberación inmediata de la sustancia activa, hechas a partir de dicho producto intermedio compactado o a partir de dichas mezclas intermedias listas para su uso/ingesta, p. ej. formulaciones de cápsula y comprimido, tales como comprimidos no revestidos o revestidos con película preparados mediante compresión directa, y a métodos para su producción.

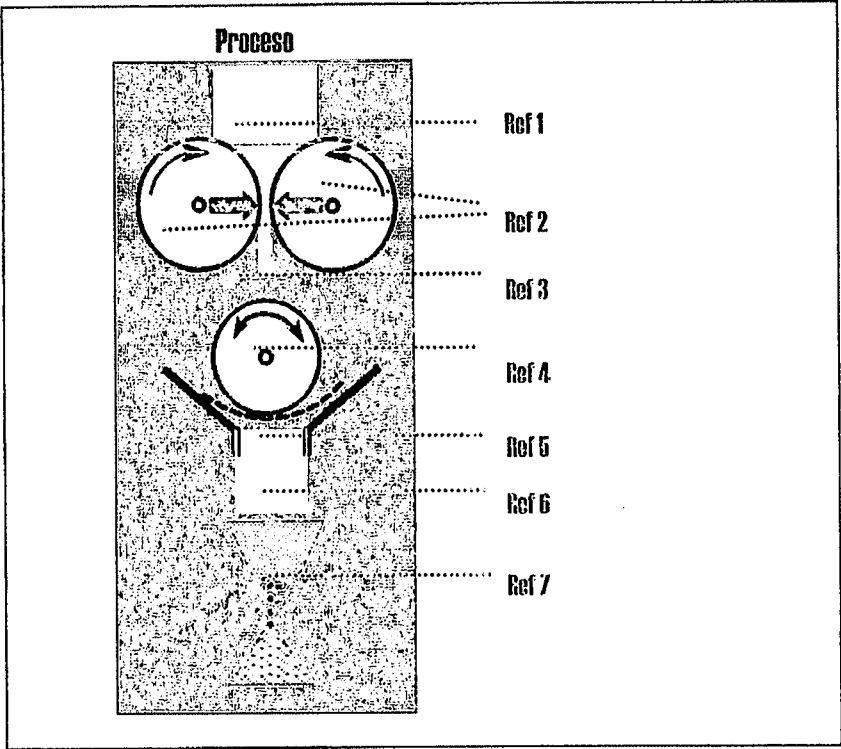
10

15

Handwritten signature or mark.

FIGURAS

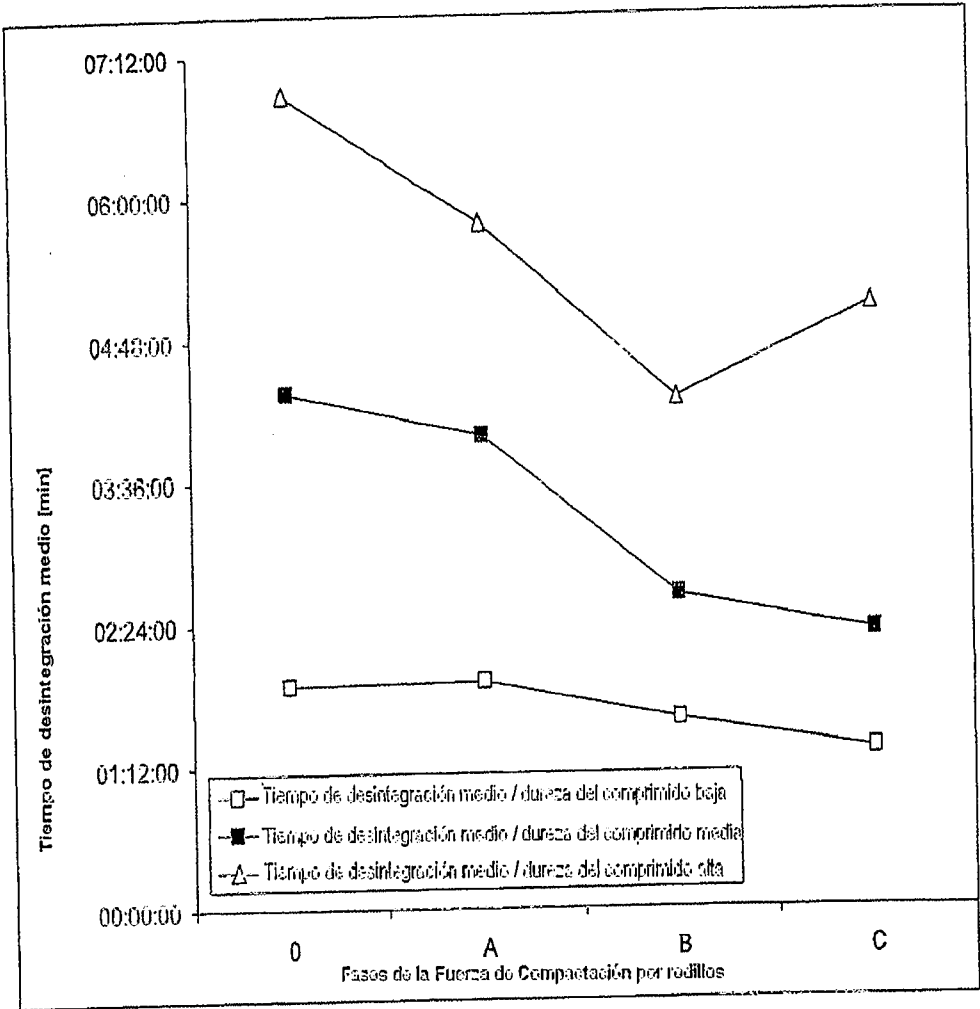
Figura 1: Proceso de compactación para formar el "producto intermedio compactado de EIBW 2992 MA₂"



- Ref 1 Sal de EIBW 2992 precipitada
- Ref 2 Rodillos de compactación
- Ref 3 Cinta
- Ref 4 Unidad de granulador
- Ref 5 Cinta rota
- Ref 6 Máquina de tamizado
- Ref 7 Producto intermedio compactado de BEW 2992

108

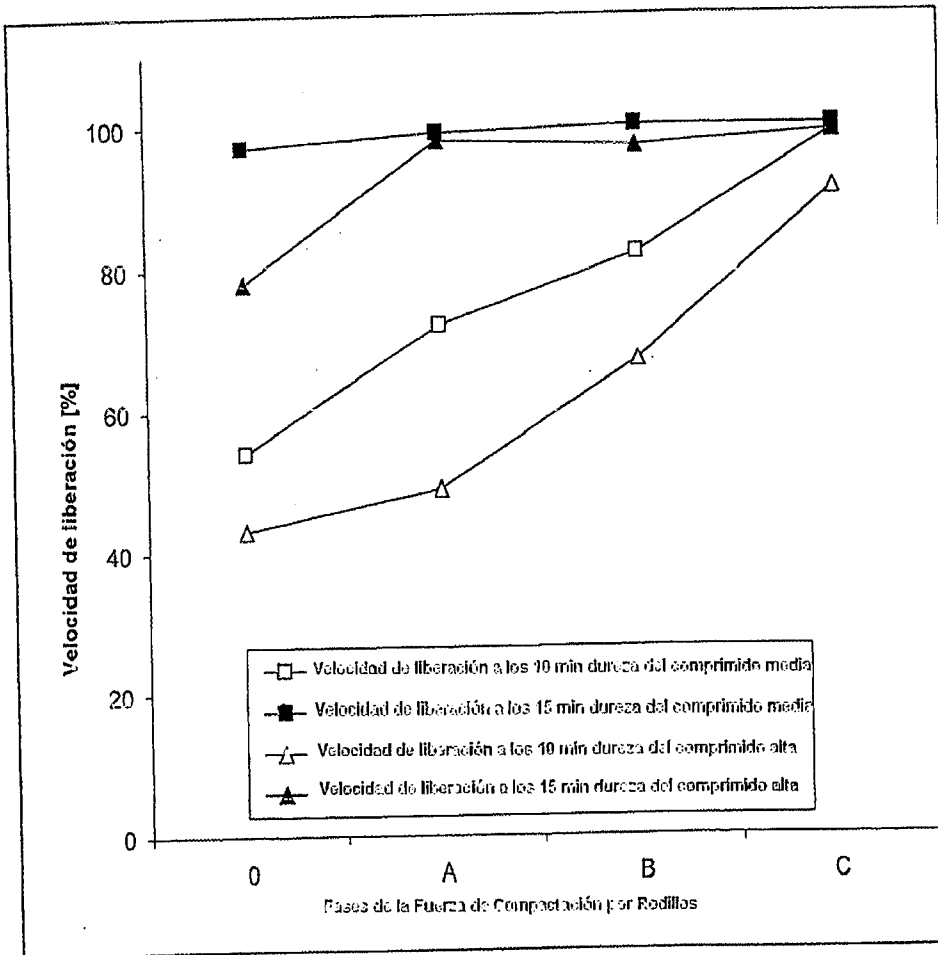
Figura 2: Aceleración del Tiempo de Desintegración (comprimidos de 20 mg) mediante una fuerza de compactación incrementada



Fases de Compactación de los Rodillos: 0 = Ninguna pre-compactación del API
A → C = Aumento de la fuerza de compactación

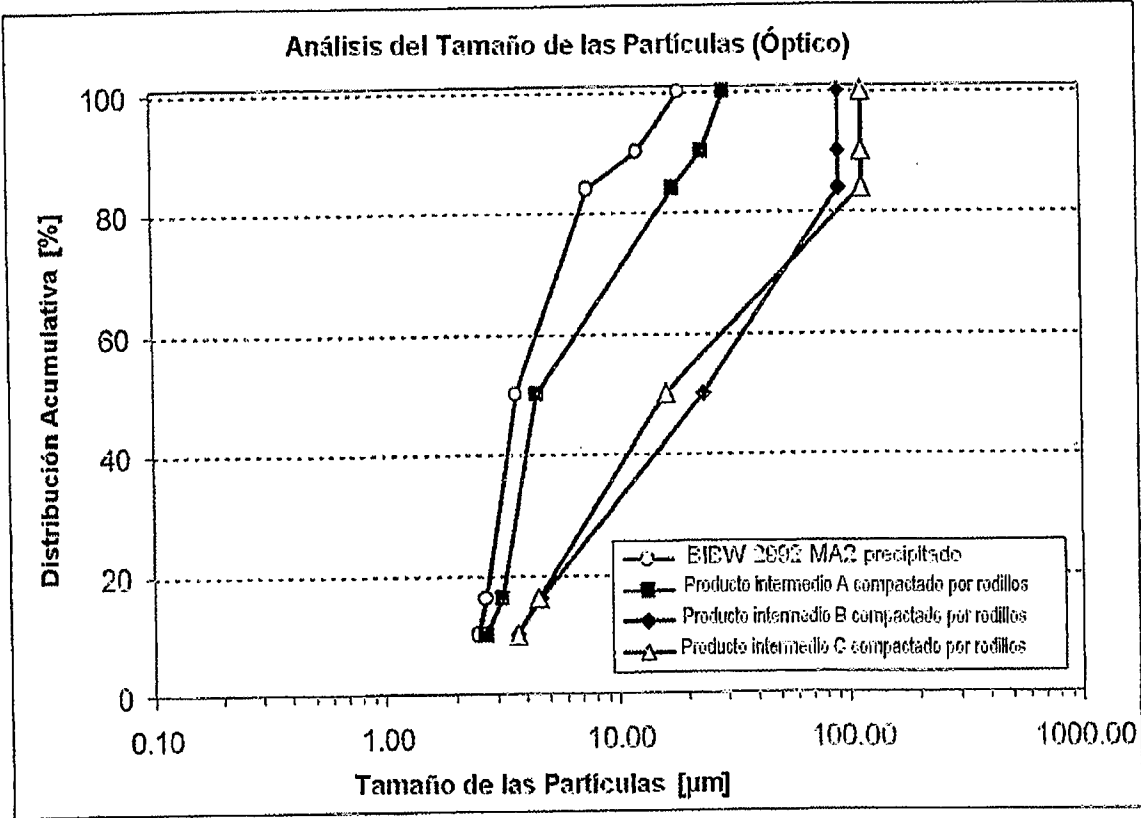
509

Figura 3: Aceleración de la tasa de disolución (comprimidos de 20 mg) mediante una fuerza de compactación incrementada de los rodillos



Fases de Compactación de los Rodillos: 0 = Ninguna pre-compactación del API
A → C = Aumento de la fuerza de compactación

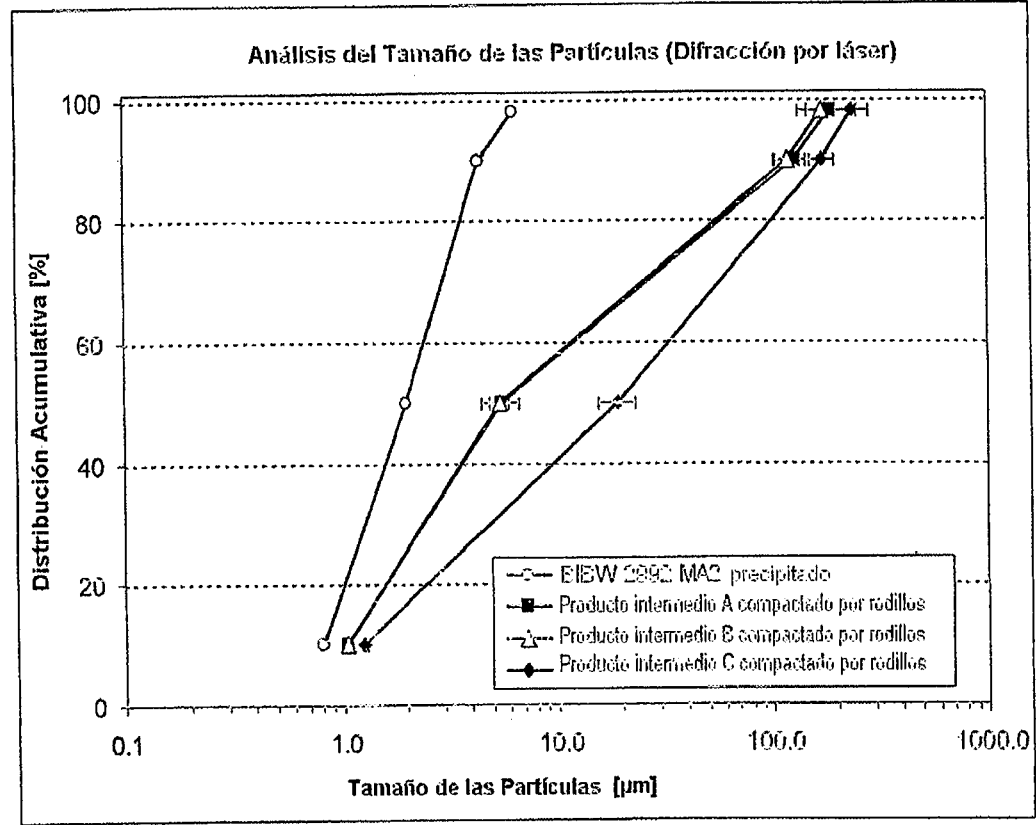
Figura 4: Análisis óptico del tamaño de las partículas de compuestos intermedios de BIEW 2992 MA₂ precipitado y compactado producidos mediante variación de la fuerza de compactación
(Instrumento: Occhio 500 Phanna, Particle Metrix GmbH)



Fases de Compactación de los Rodillos: A → C = Aumento de la fuerza de compactación

11

Figura 5: Análisis por difracción láser del tamaño de las partículas de compuestos intermedios de EIEW 2992 MA₂ precipitado y compactado producidos mediante variación de la fuerza de compactación
(Instrumento: Helios LF con dispersión PCDOS, Sympatec GmbH)



Fases de Compactación de los Rodillos: A → C = Aumento de la fuerza de compactación

Figura 6: Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂ 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en ácido clorhídrico 0,1 M

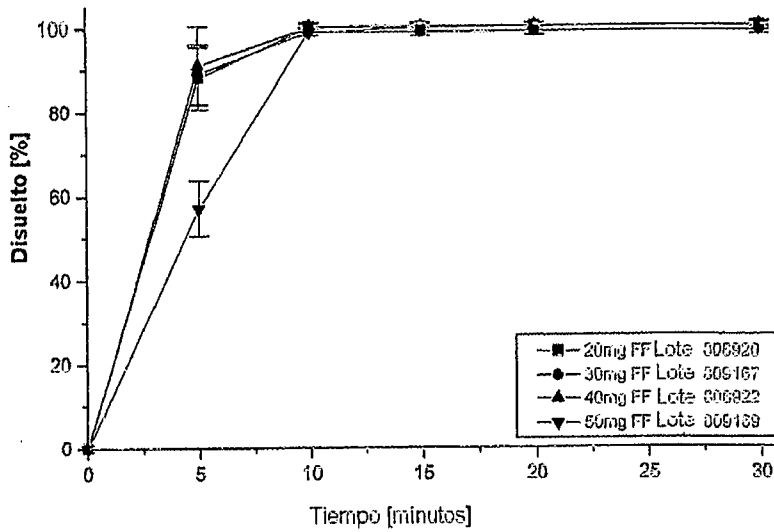


Figura 7: Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂ 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en tampón McIlvaine pH 4,0; paletas 75 rpm / n = 12

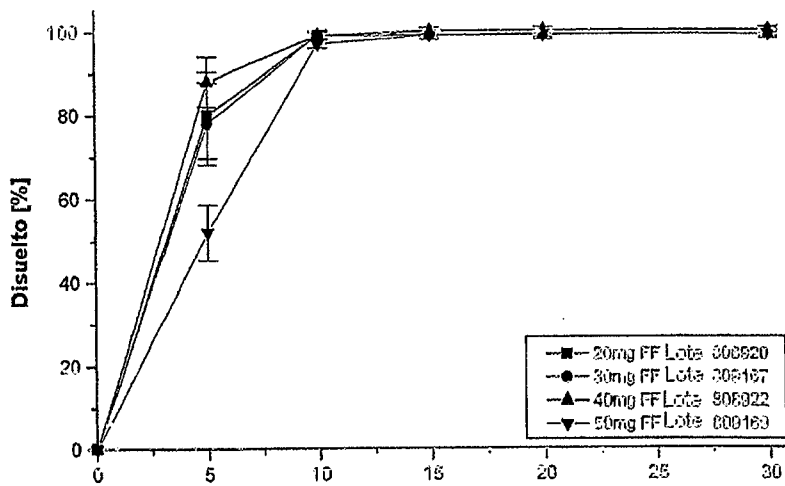


Figura 8: Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en ácido clorhídrico 0,1 M

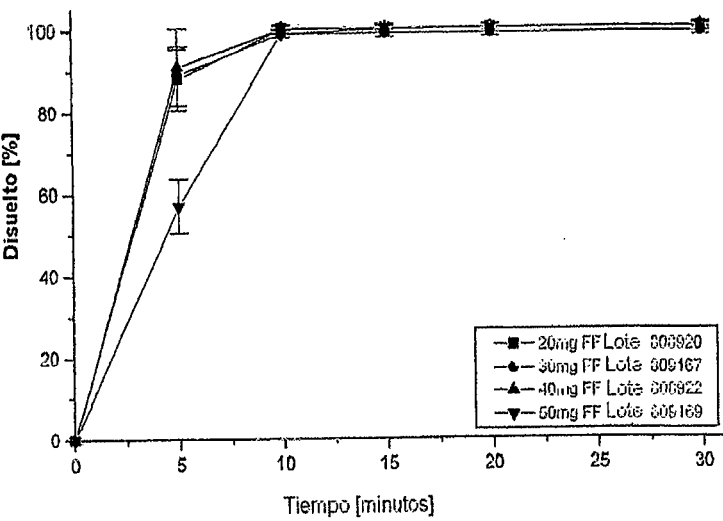
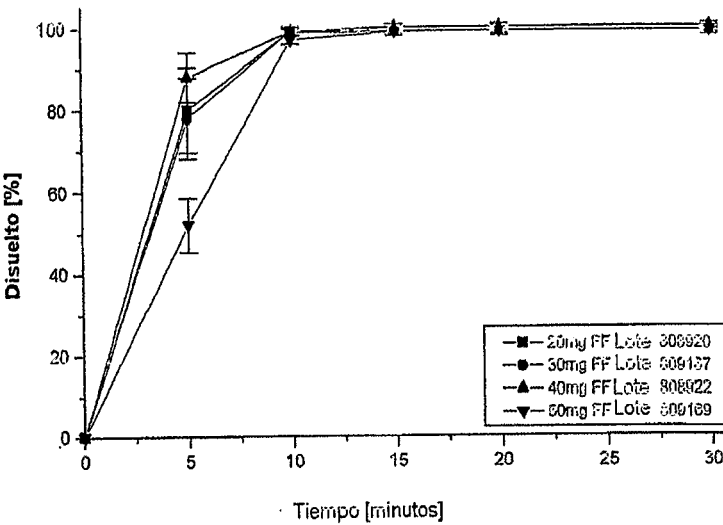


Figura 9: Comparación de disolución de comprimidos revestidos con película de BIEW 2992 MA₂: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, en agua; paletas 50 rpm / n= 12



774

Figura 10: Perfiles de concentración en plasma-tiempo individuales y de media geométrica de BIEW 2992 B3 después de administración oral múltiple de 40 mg q.d. de comprimidos de BIEW 2992 MA₂ durante 27 días en el TP 1 (N = 17)

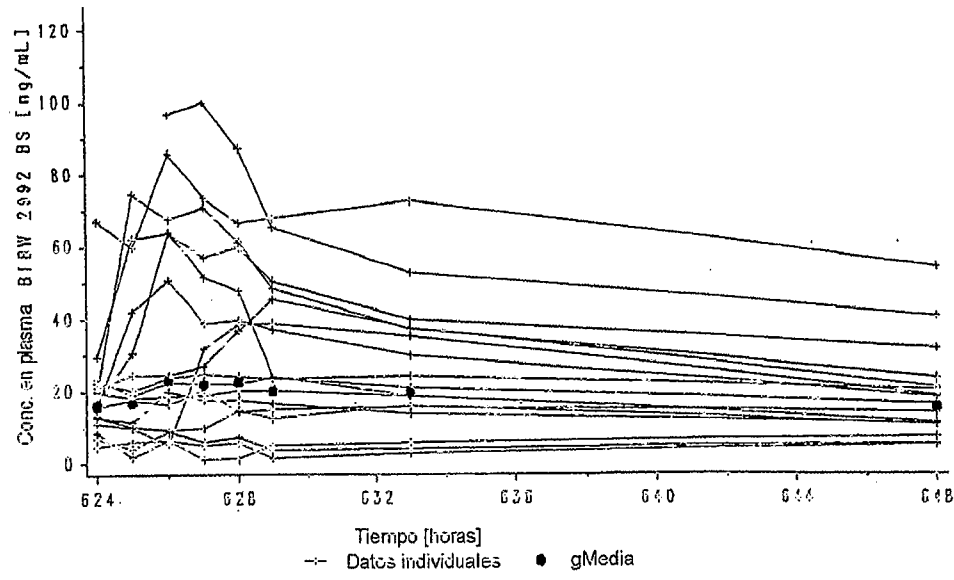
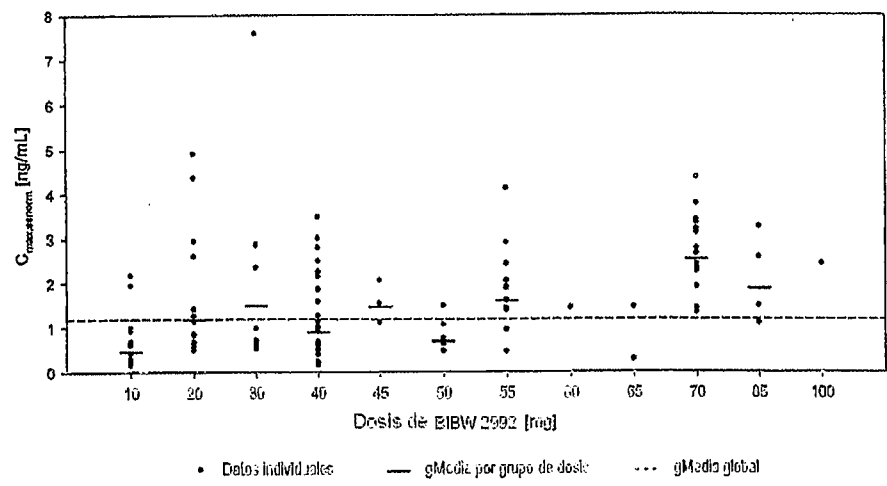


Figura 11: Concentraciones máximas en plasma normalizadas en dosis individuales y de media geométrica de BIEW 2992 en estado estacionario a partir de cuatro ensayos de Fase I



115

Figura 12: Valores de AUC_{0-∞} en dosis individuales y de media geométrica de EIEW 2992 en estado estacionario a partir de cuatro ensayos en Fase I

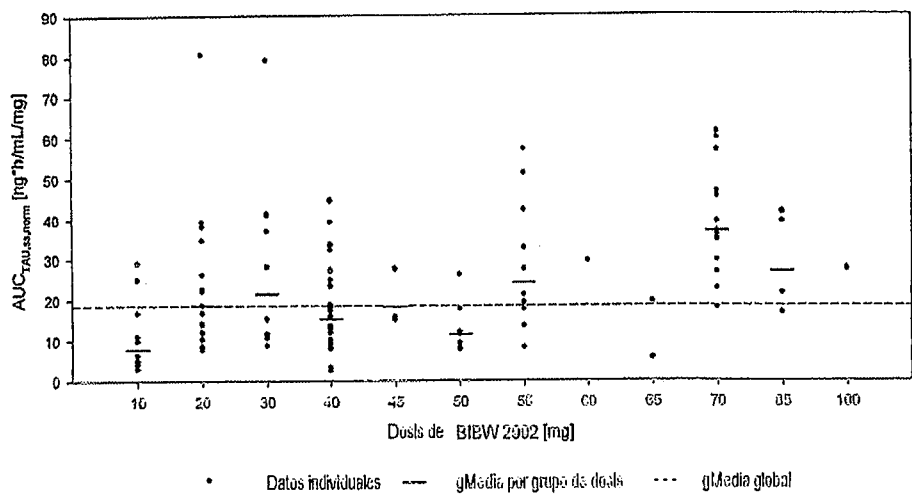
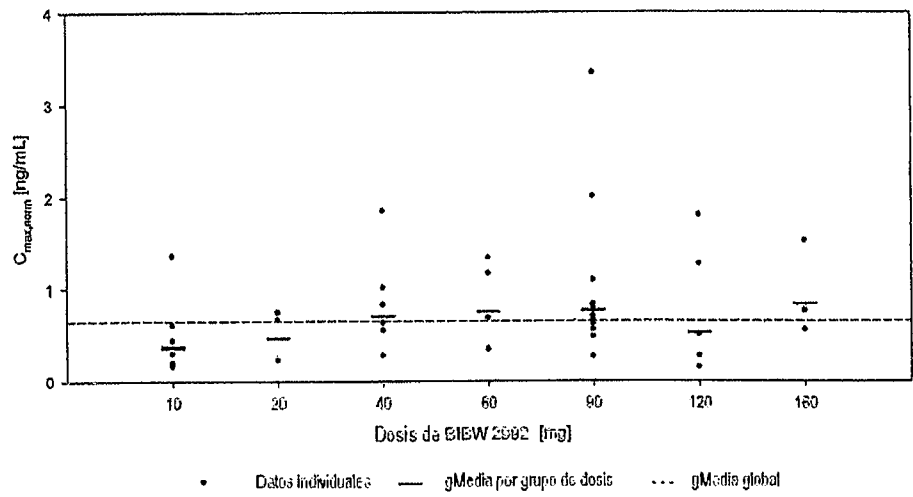
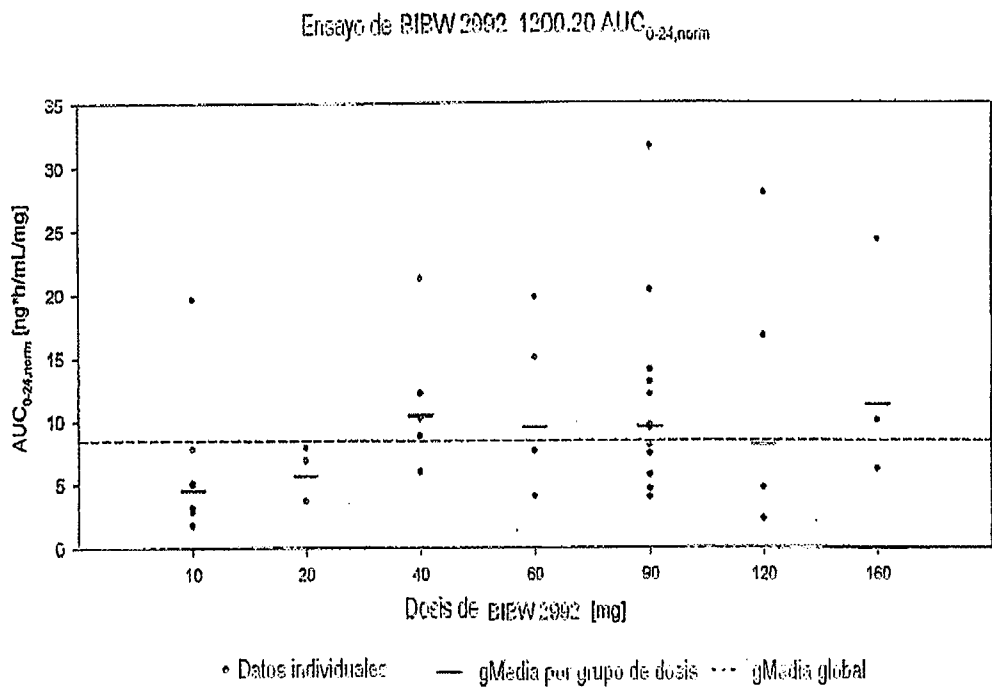


Figura 13: Concentraciones máximas en plasma normalizadas en dosis individuales y de media geométrica en el día 1 del Período de Tratamiento 1 a partir d un ensayo de Fase I



116

Figura 14: Valores de AUC₀₋₂₄ normalizados en dosis individuales y de media geométrica de BIEW 2992 en el día 1 del Período de Tratamiento 1 a partir de un ensayo de Fase I



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056944

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/517 A61P35/00
ADD. A61K9/16 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation, to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/054550 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SOLCA) 18 May 2007 (2007-05-18) cited in the application page 10, line 1 - line 9 page 17, line 18 - page 18, line 3 page 23, line 12 - line 20 page 30 - page 31; example 9 ----- -/--	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2009

Date of mailing of the international search report

07/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056944

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ESKENS FALM ET AL: "A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours" BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 98, 20 November 2007 (2007-11-20), pages 80-85, XP002542320 Nature Publishing Group	1-16
A	page 81, left-hand column -----	17-31

19

international application No

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007054550 A	18-05-2007	CA 2629244 A1 JP 2009515851 T	18-05-2007 16-04-2009

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		08157800.7		06/06/2008	EP
		09160297.9		14/05/2009	EP
				(72) Inventor(es)	ROMAN MESSERCHMID THOMAS FRIEDL
				(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/01/2011				(37) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 10/12/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 05/06/2009				N° publicación: WO 2009/147238 A1	
No. de solicitud PCT/EP2009/056944					
(54) Titulo: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN BIBW 2992					

Reivindicación(es):

1. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa BIBW 2992 MA₂ (sal del API), que proporciona un perfil de disolución de liberación inmediata a lo largo del intervalo de pH fisiológicamente relevante de pH 1 – 6,8 y agua, en donde no menos de 85% (Q = 80%) se disuelve en el espacio de 60 minutos o menos *in vitro* bajo las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: aparato 2 (paletas), 900 mL de medio de disolución de pH 1 – 6,8 o agua, y una velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, preferiblemente 50 ó 75 rpm, a una temperatura de 37°C.
2. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en el espacio de 30 minutos *in vitro*.
3. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en el espacio de 15 minutos *in vitro*.
4. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración máxima de la sustancia activa en plasma en estado estacionario (C_{max,ss}) aumenta de una manera proporcional a la dosis.
5. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en el que el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo del analito/sustancia activa en plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación τ (AUC_{τ,ss}) aumenta de una manera proporcional en la dosis.
6. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que proporciona un perfil de liberación inmediata, caracterizada porque alcanza una concentración en plasma máxima en el plasma de

pacientes de cáncer entre 0,75 y 7 horas, preferiblemente con un valor medio entre 1 y 6 horas después de dosis sencilla, así como en estado estacionario.

7. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 100 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 15 y 35 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 20 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.
8. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 30 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 30 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.
9. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 25 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 40 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.
10. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona un perfil de liberación inmediata, en donde la concentración en plasma máxima en estado estacionario en el plasma de pacientes de cáncer está dentro de un intervalo de 5 ng/ml y 230 ng/ml, con un valor medio geométrico entre 35 y 120 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 50 mg de BIBW 2992 MA₂ (sal del API) una vez al día durante un periodo de como mínimo 14 días.

121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 800176044-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,715
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152537- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:58:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320812	29/11/2010	79,672,000.00

*** CONCEPTO ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 500015-01-01 SOLICITUDES	27 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECAP	1,000,000.00
	TOTAL :	1,000,000.00

SON: UN MILLON NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

0010:09255-341-559-8

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,897
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152537- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:58:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIVII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	145320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			TOTAL : \$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO:09753-841-159-8

123



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 152537
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056944
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12477
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

77 MAR 2011

adpall