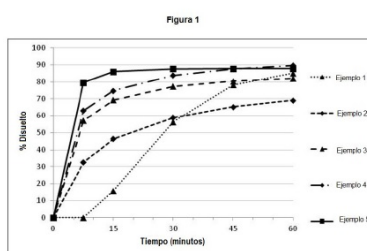


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



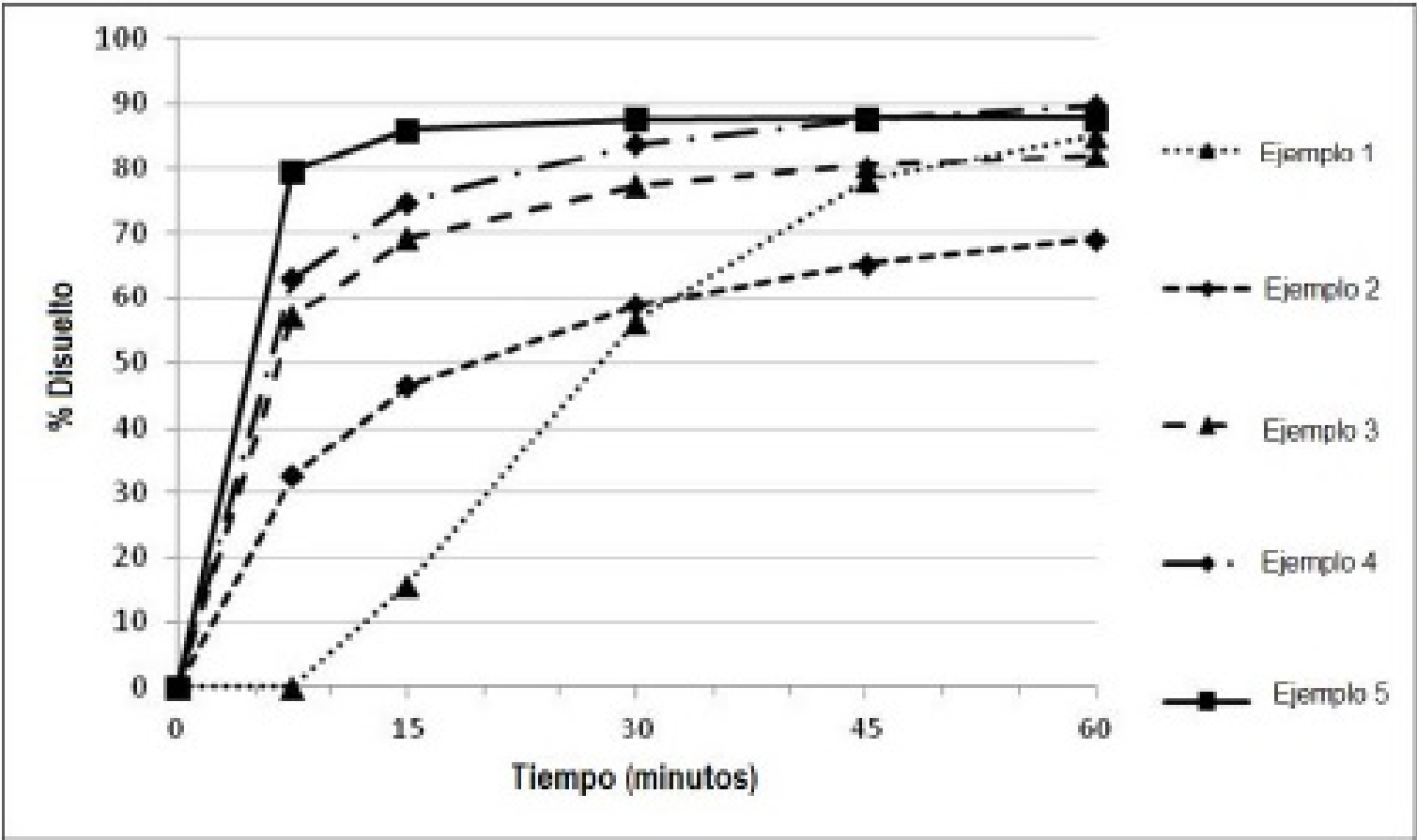
1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AZD9291			
2	Datos del Solicitante		
	Nombre:	ASTRAZENECA AB	Dirección Electrónica: notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	SE-151 85 Södertälje.	Domicilio/País de constitución: SUECIA - ESTOCOLMO - SÖDERTÄLJE
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE		
	Número:	822808-	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación		
1.	ASTRAZENECA AB	EE	822808		
4	Datos del Inventor				
Nombre:		David WILSON	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co	
Dirección:		AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA.	Domicilio/País de constitución:	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - MACCLESFIELD	
Identificación:					
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA			
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT			
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica			
Número:		-			
5	Inventor(es)				
Apellidos - Nombres		Domicilio			
1.	WILSON David	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA			
2.	FINNIE Cindy	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA			
3.	RAW Steven Anthony	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA			
6	Datos Inventor(es)				
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad	Dirección
1.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA		MACCLESFIELD	AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA.

2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	MACCLESFIELD	AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA.
3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	MACCLESFIELD	AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 820349-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/GB2015/050001	Fecha Solicitud:	02/01/2015
Número Publicacion:		WO 2015/101791 A1	Fecha Publicacion:	09/07/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen REINO UNIDO	Codigo del país RN	(31) No. Solicitud 1400034.3	(32) Fecha 02/01/2014
10	Reivindicaciones			

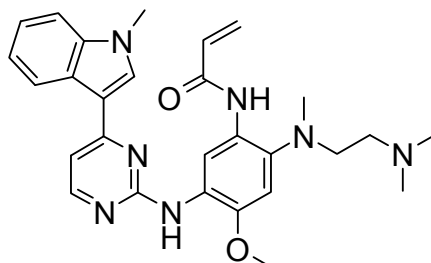
	Número reivindicaciones:	14	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

Figura 1



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AZD9291

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, y más particularmente con composiciones farmacéuticas (y tabletas farmacéuticas) que contienen el compuesto conocido como "AZD9291":



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El AZD9291 también es conocido por el nombre químico: “N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida”. El AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es denominado de aquí en adelante como el “**Agente**”.

El Agente es descrito en la solicitud de patente internacional número PCT/GB2012/051783 (número de publicación WO2013/014448), donde se proveen datos para mostrar que el Agente inhibe selectivamente y potentemente ciertas formas mutantes de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se ha encontrado que el Agente es un inhibidor potente tanto del EGFRm+ sensibilizante como de las formas mutantes de resistencia a T790M de EGFR mientras que tiene potencia mucho menor contra el EGFR de tipo silvestre. In vitro, el Agente inhibe potentemente las rutas de señalización del EGFR y el crecimiento celular tanto en el EGFRm+ como en las líneas celulares mutantes T790M con mucha menos actividad contra líneas de EGFR de tipo silvestre. In vivo, la inhibición de la señalización de EGFR por el Agente provoca regresión tumoral profunda y sostenida tanto de EGFRm+ como de xenoinjerto de tumor mutante de T790M y de modelos transgénicos, en dosis tan bajas como 5 mg/kg/día. En un ensayo clínico de fase 1, un número de pacientes con avanzado EGFRm T790M+ adenocarcinoma de pulmón mostraron respuestas parciales después del tratamiento con el Agente (en este caso, el Agente se utilizó en forma de la sal de mesilato). La formulación farmacéutica usada inicialmente (en el ensayo clínico de fase 1) implicaba una mezcla simple de la sal mesilato de AZD9291 con celulosa microcristalina que después se introduce en cápsulas de HPMC. Detalles adicionales de esta

formulación de "mezcla en cápsulas" se describen en lo sucesivo como "Ejemplo Comparativo 1".

Típicamente, un fármaco puede ser absorbido en un número de diferentes sitios a lo largo del tracto gastrointestinal después de la administración oral, incluyendo a través del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon. El pH puede ser diferente en cada sitio de la absorción con el pH que varía significativamente entre el estómago (pH 1-3,5) y el intestino delgado (pH 4-8). Desde estos estudios se ha encontrado que AZD9291 exhibe solubilidad significativa dependiente del pH y permeabilidad moderada. Por ejemplo, AZD9291 (en forma de base libre) se ha encontrado que tiene > 80x mayor solubilidad en el fluido gástrico simulado (SGF, pH = 1.3) en relación con el fluido intestinal humano (HIF, pH = 7.9). En tales casos, cuando la solubilidad de un fármaco varía con el pH, y particularmente cuando la solubilidad es más alta en pH ácido, hay un problema de que el fármaco puede precipitar de la solución a medida que pasa a través del tracto gastrointestinal. Los fármacos necesitan estar en solución con el fin de ser absorbidos, por lo que dicha precipitación puede llevar a variabilidad en el grado y/o tasa de absorción del fármaco. Esto lleva al problema de que la cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un paciente puede variar de manera significativa entre una dosis y la siguiente en un paciente dado. También puede llevar al problema de que la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica de un paciente puede variar significativamente entre un paciente y otro. Si un paciente recibe efectivamente una dosis más baja de lo que se pretende por su médico como resultado de tal variabilidad de la absorción, puede significar que el fármaco es menos efectivo que lo que podría ser para la mejora de la condición del paciente. En principio, la dosis administrada a un paciente podría aumentarse para tener en cuenta potencialmente la absorción pobre, pero esta metodología introduce un riesgo de que demasiado del fármaco puede entrar en el sistema del paciente en algunos casos - que puede ser un riesgo de seguridad y/o incremento del riesgo/gravedad de los efectos colaterales.

Para la sal mesilato de AZD9291, se encontró que la solubilidad a pH intestinal es significativamente mayor que la de AZD9291 en forma de base libre. Una solución de mesilato de AZD9291, una vez formado, parecía ser estable sin precipitación durante un periodo de al menos 24 horas. Sobre la base de estos y otros estudios, se esperaba que una formulación simple de "mezcla en cápsulas" de mesilato de AZD9291 con celulosa microcristalina que tuviera características favorables, incluyendo disolución rápida y completa a través del rango de pH fisiológico, y De acuerdo con lo anterior, se esperaba que el uso de la sal de mesilato de AZD9291 en una simple formulación de "mezcla en cápsulas" con celulosa microcristalina evitaría todos los problemas mencionados anteriormente.

Sin embargo, desafortunadamente, se encontró que la formulación simple de "mezcla en cápsulas" de mesilato de AZD9291 con celulosa microcristalina (Ejemplo Comparativo 1) se disolvió muy lentamente tras el retraso de tiempo esperado asociado con la ruptura de la capa de la cápsula, alcanzando solamente la liberación del 56.4% después de 30 minutos a pH 6.8. De acuerdo con lo anterior, seguía siendo un problema proveer una forma mejorada de la dosificación del Agente a los pacientes que deberían reducir/evitar el riesgo de y/o la gravedad de los problemas antes mencionados de variabilidad de absorción entre pacientes y/ variabilidad de absorción entre dosis.

La presente invención provee una solución para uno o más de los problemas anteriormente mencionados e involucra una novedosa composición farmacéutica que contiene el Agente. La composición farmacéutica de la presente invención puede formarse en tabletas que presentan características mejoradas de disolución bajo condiciones fisiológicamente relevantes, y/o una liberación total más alta del Agente en una escala de tiempo fisiológicamente relevante. Se espera que logrando una tasa de disolución inicial más rápida y/o una liberación total más alta del Agente se reduzca el riesgo de variabilidad de absorción entre dosis y entre pacientes de un fármaco que tiene la solubilidad dependiente del pH como la exhibida por AZD9291.

De acuerdo con lo anterior, en el primer aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que suministra un nivel mejorado significativamente de la disolución del Agente después de 15 minutos en solución a pH 6.8. Las mediciones de disolución se llevaron a cabo utilizando el procedimiento general de Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato II a pH 6.8 o 1.3 como se describe en más detalle en la sección Experimental aquí más adelante. Cada entrada en la tabla más adelante se basa en un promedio de tres mediciones de Disolución en pH 6.8, donde el Ejemplo Comparativo 1 es la formulación "mezcla en cápsulas", y donde los otros Ejemplos son Ejemplos del primer aspecto de la presente invención:

Ejemplo No.	Porcentaje disuelto a t=15 minutos
Ej. Comparativo 1	15.8
2	46.5
3	69.4
4	74.7

5	86.0
6A	88.3
6B	85.7
6C	92.5
6D	86.9
7A	89.9
7B	42.5
8A	85.0
8B	88.0
9	76.9

Mientras que el Ejemplo Comparativo 1 involucró el uso de celulosa microcristalina como el único diluyente farmacéutico, se encontró que las composiciones farmacéuticas mejoradas de la presente invención (por ejemplo, Ejemplos 2-9) involucran el uso de un % en peso mucho menor de celulosa microcristalina y el uso de al menos otra sustancia diluyente farmacéuticamente aceptable en combinación con la celulosa microcristalina.

De acuerdo con lo anterior, en el primer aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 2 a 70 partes del Agente;
 - (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
 - (c) de 0 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
 - (d) de 0 a 1.5 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
 - (e) de 0 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;
- en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a) + (b) + (c) + (d) + (e) = 100;

y en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30% en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En esta especificación, "% en peso" se refiere a "porcentaje en peso" y se pretende que tenga su significado ordinario como es habitual en el campo técnico. De acuerdo con lo anterior, "% en peso" se refiere a una proporción del Componente X dentro de la Composición Y, en cada caso calculado con base en los pesos del Componentes X y de la Composición Y (en oposición a otros parámetros físicos, tales como el volumen o el número de moles presente). A modo de ejemplo, si hay 2 g del Componente X dentro de 20 g de la Composición Y entonces el Componente X conforma el 10% en peso de la Composición Y.

Como se describe aquí, los componentes de la composición farmacéutica se describen en términos de "partes", donde todas las partes son en peso. Es de entenderse que tal lenguaje simplemente define una relación relativa de los componentes, donde la relación se define en términos de pesos relativos (en oposición a otros parámetros físicos, tales como el volumen o el número de moles presente). A modo de ejemplo, si hay 1 g del Componente X y 4 g del Componente Z en una mezcla donde la suma de las partes del Componente X y del Componente Z se definen como iguales a 100, entonces en este ejemplo hay 20 partes de Componente X y 80 partes de Componente Z en la mezcla.

En una realización, la celulosa microcristalina conforma de 12 a 28% en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización adicional, la celulosa microcristalina conforma de 15 a 25% en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización adicional, la celulosa microcristalina conforma de 17 al 23% en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

El Agente

Tal como se define aquí anteriormente, el "Agente" se refiere a "AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo".

Una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291 puede ser formada utilizando un ácido inorgánico u orgánico. Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser formada, por ejemplo, usando un ácido inorgánico, por ejemplo seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser formada también usando un ácido orgánico, por ejemplo seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido cítrico,

ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *para*-toluenosulfónico.

5 El Agente puede ser utilizado en la "forma de base libre" o como una sal farmacéuticamente aceptable, o como cualquier mezcla del mismo. En una realización, el Agente está en la forma de base libre. Se entiende que la "forma de base libre" se refiere al caso donde el Agente no está en la forma de una sal.

10 En cualquier reivindicación, aspecto o realización de la invención donde el Agente es mencionado en un sentido general, también se pueden aplicar las siguientes realizaciones con el fin de proveer reivindicaciones, aspectos o realizaciones adicionales:

En una realización el Agente es AZD9291 (esto es AZD9291 en forma de base libre).

15 En una realización el Agente es una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291.

En una realización el Agente es una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291 que es la sal de mesilato de AZD9291.

En una realización, la sal mesilato de AZD9291 contiene una relación molar 1:1 de AZD9291 con ácido metanosulfónico.

20 En una realización el Agente es una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291 que es una sal cristalina de mesilato de AZD9291.

25 En una realización el Agente es la forma polimórfica B de la sal de mesilato de AZD9291 (en donde la Forma polimórfica B de la sal mesilato de AZD9291 se puede definir en cualquiera de las formas descritas en la solicitud de patente internacional número PCT/GB2012/051783/número de publicación WO 2013/014448).

Por lo tanto, en una realización el Agente es la sal de mesilato de AZD9291 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 7.2^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , medido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

30 En una realización el Agente es la sal de mesilato de AZD9291 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 8.6^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta , medido usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

En una realización el Agente es la sal de mesilato de AZD9291 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos dos picos específicos en 2-

theta = 7.2° y 8.6°, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta, medidos usando radiación CuK α .

En una realización, el agente es la sal mesilato de AZD9291 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos en 2-theta = 7.2, 8.6, 15.3, 10.4, 25.7, 26.1, 16.4, 9.5, 22.1 y 18.8° 2-theta, en donde dichos valores pueden ser más o menos 0.2° 2-theta, medidos usando radiación CuK α .

En realizaciones adicionales de la invención, la composición farmacéutica (o tableta farmacéutica) como se define aquí puede tener la cantidad del Agente (a) limitado a cualquiera de los rangos listados a continuación:

- de 3 a 70 partes en peso
- de 4 a 65 partes en peso
- de 5 a 50 partes en peso
- de 5 a 40 partes en peso
- de 6 a 35 partes en peso
- de 7 a 30 partes en peso
- de 7 a 25 partes en peso
- de 3 a 30 partes en peso

Diluyentes farmacéuticos

En esta especificación, los términos "diluyente" y "diluyentes" se pretende que sean interpretados en el contexto de la ciencia de la formulación farmacéutica. De acuerdo con lo anterior, además de celulosa microcristalina, otros diluyentes pueden ser, por ejemplo: carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, inulina, isomalta, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilenglicol, pululano, simeticona, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol.

De acuerdo con lo anterior, en una realización de la invención, además de celulosa microcristalina, los otros diluyentes farmacéuticos dentro de los dos o más diluyentes farmacéuticos son seleccionados de carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, inulina, isomalta, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilenglicol, pululano, simeticona, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol .

Cuando el Agente está presente en la composición farmacéutica o (tableta farmacéutica) en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291,

ciertas sales básicas son menos favorecidas para uso como un diluyente farmacéutico. Tales sales básicas incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

De acuerdo con lo anterior, en una realización de la invención (particularmente cuando el Agente es una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291) además de celulosa microcristalina, el o los otros diluyentes farmacéuticos dentro de los dos o más diluyentes farmacéuticos son seleccionados de fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, inulina, isomalta, lactitol, lactosa, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilenglicol, pululano, simeticona, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol.

En una realización (particularmente cuando el Agente es una sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291) además de celulosa microcristalina, el o los otros diluyentes farmacéuticos dentro de los dos o más diluyentes farmacéuticos son seleccionados de acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, inulina, isomalta, lactitol, lactosa, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilenglicol, pululano, simeticona, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol.

En ciertas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica (o una tableta farmacéutica), como se define aquí, puede tener la cantidad del diluyente farmacéutico (b) limitada a cualquiera de los rangos listados a continuación:

- de 10 a 95 partes en peso
- de 15 a 90 partes en peso
- de 20 a 90 partes en peso
- de 25 a 90 partes en peso
- de 30 a 90 partes en peso
- de 40 a 90 partes en peso
- de 50 a 90 partes en peso
- de 60 a 90 partes en peso
- de 40 a 80 partes en peso
- de 50 a 80 partes en peso
- de 55 a 85 partes en peso

En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden uno o más diluyentes farmacéuticos seleccionados de entre manitol, sorbitol, isomalta, polidextrosa, lactitol y lactosa.

En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, sorbitol, isomalta, polidextrosa, lactitol o lactosa, o cualquier mezcla de los mismos, en donde el manitol, sorbitol, isomalta, polidextrosa, lactitol o lactosa o cualquier mezcla de los mismos conforman de 50 a 100% en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, tal como se define aquí.

En una realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En otra realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, sorbitol, isomalta, polidextrosa, lactitol o lactosa, o cualquier mezcla de los mismos en donde el manitol, sorbitol, isomalta, polidextrosa, lactitol o lactosa o cualquier mezcla de los mismos conforman 100% en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, como se define aquí.

En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, lactosa o una mezcla de los mismos.

En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, lactosa o una mezcla de los mismos, en donde el manitol o lactosa o mezcla de los mismos conforman de 50 a 100 % en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, como se define aquí.

En una realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

5 En otra realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol o lactosa o una mezcla de los mismos, en donde el manitol, lactosa o mezcla de los mismos conforman 100 % en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, como se define aquí.

10 En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol.

 En una realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, en donde el manitol conforma de 50 a 100 % en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya
15 no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, como se define aquí.

 En una realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en
20 peso.

 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

25 En otra realización, además de la celulosa microcristalina, los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) comprenden manitol, en donde el manitol conforma 100 % en peso de la porción de dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina, como se define aquí.

 La realización descrita directamente arriba menciona que "el manitol conforma
30 100% en peso de la porción de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina". De acuerdo con lo anterior, por ejemplo, en la situación en la que la celulosa microcristalina conforme 30% en peso de los "dos o más diluyentes farmacéuticos (b)", el manitol tendría que conformar 70% en peso de los "dos o más diluyentes farmacéuticos (b)"

con el fin de satisfacer el requisito de que el manitol conforma 100% en peso de la porción de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) que ya no están tenidos en cuenta por la presencia de celulosa microcristalina.

Desintegrantes farmacéuticos

5 En esta especificación, los términos "desintegrante" y "desintegrantes" están destinados a ser interpretados en el contexto de la ciencia de la formulación farmacéutica. De acuerdo con lo anterior, un desintegrante puede ser, por ejemplo: ácido algínico, alginato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, quitosano, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicina, goma guar,
10 hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa con sustitución baja, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, povidona, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, los uno o más desintegrantes farmacéutica comprende uno o más desintegrantes farmacéuticos seleccionados de
15 ácido algínico, alginato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, quitosano, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicina, goma guar, hidroxipropil celulosa, hidroxi propil celulosa con sustitución baja, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, povidona, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón.

20 La composición farmacéutica que se describe aquí más adelante en el Ejemplo 7B no incluyó ningún desintegrante, pero, sorprendentemente una disolución mejorada significativamente, no obstante se logró vs Ejemplo comparativo 1 (la formulación en "mezcla en cápsulas"). La composición del ejemplo 7B dio 42.5% de disolución dentro de los 15 minutos, en comparación con sólo 15.8% de disolución
25 del Ejemplo Comparativo 1 en el mismo punto de tiempo.

Un aspecto adicional de la invención provee una composición farmacéutica que contiene el Agente que exhibe adicional disolución mejorada y características generales de liberación. La composición farmacéutica de este aspecto de la invención incluye un desintegrante farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas
30 descritas de aquí en adelante en los Ejemplos 7A y 7B son sustancialmente idénticas, excepto que el desintegrante del Ejemplo 7A (hidroxipropilcelulosa) es sustituido con diluyente adicional en el Ejemplo 7B. Como se muestra en la tabla a continuación, a pH = 6.8, la formulación del Ejemplo 7A logró una gran parte de disolución mejorada en t = 15 minutos y la liberación mejorada después de 60
35 minutos vs los ejemplos 7B y el Ejemplo Comparativo 1:

Ejemplo No.	Disolución en 15 minutos (%)	Liberación en 60 minutos (%)
Ej. Comparativo 1	15.8	85
7B	42.5	75
7A	89.9	98

De acuerdo con este aspecto adicional de la invención, se proveen reivindicaciones y realizaciones adicionales de la invención en donde la composición farmacéutica (o tableta farmacéutica) como se define aquí tiene la cantidad de desintegrante farmacéutico (c) limitado a cualquiera de los rangos listados a continuación:

- de 1 a 15 partes en peso.
- de 2 a 15 partes en peso
- de 2 a 10 partes en peso
- de 2 a 8 partes en peso

Sorprendentemente se encontró que el uso de hidroxipropil celulosa con sustitución baja es particularmente favorable para lograr un perfil de disolución mejorado para las composiciones de tabletas farmacéuticas que contienen el Agente. Algunas de las composiciones farmacéuticas experimentales probadas involucraron el uso de glicolato de almidón de sodio como un desintegrante (por ejemplo, Ejemplo 3), pero sorprendentemente se encontró que cambiando glicolato almidón de sodio a hidroxipropil celulosa con sustitución baja (Ejemplo 4) proveyó una mejora significativa en el perfil de disolución, como se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo No..	Disolución en 15 minutos (%)	Liberación después de 30 minutos (%)
3	69.4	77.3
4	74.7	83.8

De acuerdo con este aspecto de la presente invención, en una realización el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxi propil celulosa con sustitución baja, glicolato de almidón de sodio o una mezcla de los mismos.

En una realización el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxi propil celulosa con sustitución baja.

En una realización el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden glicolato de almidón de sodio.

5 La hidroxipropilcelulosa con sustitución baja está disponible comercialmente de Shin Etsu Chemical Co. Ltd (Japón) y puede ser denominada como "LH-31". En comparación con la hidroxipropil celulosa, la hidroxipropil celulosa con sustitución baja tiene solamente una pequeña proporción de los tres grupos hidroxilo libres por subunidad de glucosa convertidos a un hidroxipropil éter. Cuando se seca a 105°C
10 durante 1 hora, la hidroxipropil celulosa con sustitución baja no contiene menos del 5.0% y no más del 16.0% de grupos hidroxipropoxi.

En una realización, la hidroxipropilcelulosa con sustitución baja y/o el glicolato de almidón de sodio son uno o dos de los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) en donde la hidroxipropil celulosa con sustitución baja y/o el glicolato de almidón
15 de sodio conforman de 40 a 100% en peso de los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en
20 peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

25 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En una realización, los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) consisten de hidroxipropil celulosa con sustitución baja, glicolato de almidón de sodio o una mezcla de los mismos.

30 En una realización, la hidroxipropilcelulosa con sustitución baja es uno de los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) en donde la hidroxipropil celulosa con sustitución baja conforma de 40 a 100% en peso de uno o más desintegrantes farmacéuticos (c).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

5 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

10 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En una realización, los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) consisten de hidroxipropil celulosa con sustitución baja.

15 En una realización el glicolato de almidón de sodio es uno de los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) en donde el glicolato de almidón de sodio conforma de 40 a 100% en peso de los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

20 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

25 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En una realización el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) consisten de glicolato de almidón de sodio.

Agentes de solubilizacións farmacéuticos

30 En esta especificación, los términos "agente de solubilización" y "agentes de solubilización" están destinados a ser interpretados en el contexto de la ciencia de la formulación farmacéutica. De acuerdo con lo anterior, un agente de solubilización puede ser, por ejemplo: cloruro de benzalconio, benzoato de bencilo, betadex

sulfobutil éter sodio, cloruro de cetilpiridinio, ciclodextrinas, dietilenglicol monoetil éter, ácido fumárico, betadex hidroxipropil, hipromelosa, alcoholes de lanolina, lecitina, alcohol oleílico, fosfolípidos, poloxámero, polioxietilen alquil éteres, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, hidroxiesterato de polioxilo 15, polioxilglicéridos, povidona, pirrolidona, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán (ésteres de ácidos grasos de sorbitano), tricaprilina, trioleína y vitamina E polietilenglicol succinato.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, el uno o más agentes de solubilización farmacéuticos (d) comprenden uno o más agentes de solubilización farmacéuticos seleccionados de entre cloruro de benzalconio, benzoato de bencilo, betadex sulfobutil éter sodio, cloruro de cetilpiridinio, ciclodextrinas, dietilenglicol monoetil éter, ácido fumárico, betadex hidroxipropil, hipromelosa, alcoholes de lanolina, lecitina, alcohol oleílico, fosfolípidos, poloxámero, polioxietilen alquil éteres, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, hidroxiesterato de polioxilo 15, polioxilglicéridos, povidona, pirrolidona, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán (ésteres de ácidos grasos de sorbitano), tricaprilina, trioleína y vitamina E polietilenglicol succinato.

En una realización, el Agente de solubilización es laurilsulfato de sodio.

La composición de tableta farmacéutica descrita aquí en adelante como Ejemplo 2 incluye un agente de solubilización (lauril sulfato de sodio) el cual podría esperarse que promueva la disolución y potencialmente alivie uno o más de los problemas anteriormente mencionados. Mientras que por un lado se ha mejorado la tasa de disolución inicial para el Ejemplo 2 con respecto a la del Ejemplo Comparativo 1 (esto es, la “mezcla en cápsulas” simple), la mejora fue modesta, proveyendo 46.5% de disolución después de 15 minutos. También había un problema pendiente que la formulación mejorada del Ejemplo 2, exhibe no obstante liberación incompleta de mesilato de AZD9291 (solamente 69.1% después de 60 minutos en la prueba de disolución a pH 6.8).

Sorprendentemente, se encontró que una solución a los problemas mencionados anteriormente fue reducir al mínimo el uso de agente de solubilización. Como se muestra en la sección experimental aquí más adelante, los Ejemplos 2 y 3 son sustancialmente idénticos a excepción de que no se utilizó ningún agente de solubilización con el Ejemplo 3. Como se muestra en la tabla siguiente, la formulación del Ejemplo 3 logró una gran parte de disolución mejorada en $t = 15$ minutos y liberación mejorada después de 60 minutos, vs. el Ejemplo 2.

Ejemplo No.	Disolución en 15 minutos (%)	Liberación después de 60 minutos (%)
2	46.5	69.1
3	69.4	82.1

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proveen reivindicaciones y realizaciones adicionales de la invención en donde la composición farmacéutica (o tableta farmacéutica) como se define aquí puede tener la cantidad de agente de solubilización farmacéutico (d) limitada a cualquiera de los rangos listados a continuación:

- de 0 a 1 partes en peso.
- de 0 a 0.75 partes en peso.
- de 0 a 0.5 partes en peso.
- de 0 a 0.25 partes en peso.
- de 0 a 0.15 partes en peso.
- de 0 a 0.1 partes en peso.
- de 0 a 0.05 partes en peso.

En reivindicaciones y realizaciones adicionales, un Agente de solubilización farmacéutico (d) no está presente en la composición farmacéutica (o tableta farmacéutica).

Lubricantes farmacéuticos

En esta especificación, los términos "lubricante" y "lubricantes" están destinados a ser interpretados en el contexto de la ciencia de la formulación farmacéutica. De acuerdo con lo anterior, un lubricante puede ser, por ejemplo estearato de calcio, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, una mezcla de benenato ésteres de glicerina (por ejemplo, una mezcla de bihenehato de glicerilo, tribehenina y behenato de glicerilo), leucina, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, tribehenina y estearato de zinc.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprenden uno o más lubricantes farmacéuticos seleccionados de estearato de calcio, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, monoestearato

de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, una mezcla de benenato ésteres de glicerina (por ejemplo, una mezcla de bihenehato de glicerilo, tribehenina y behenato de glicerilo), leucina, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, tribehenina y estearato de zinc.

La composición farmacéutica descrita de aquí en adelante como Ejemplo 6 no incluyó ningún lubricante, lo que demuestra que un lubricante puede no ser un elemento esencial en el suministro de una formulación de tableta farmacéutica del Agente. No obstante, en el contexto de que tales formulaciones de tabletas pueden estar destinadas a ser fabricadas a gran escala para el consumo humano, el uso de un lubricante puede no obstante ser preferible con el fin de tratar de reducir el riesgo de daños físicos tanto a las tabletas farmacéuticas como al equipo de fabricación (por ejemplo, el daño a los golpes de tableta). Tal daño físico tiene el potencial de dar como resultado la contaminación del producto de tableta farmacéutica con pequeñas cantidades de metal procedentes de los equipos dañados. Un lubricante utilizado comúnmente es el estearato de magnesio y se incluye estearato de magnesio en un número de las composiciones farmacéuticas descritas de aquí en adelante (por ejemplo, los Ejemplos 2, 3 y 4).

En un aspecto adicional de la invención, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que el uso de ciertos lubricantes proveyó características de disolución mejoradas significativamente para las composiciones farmacéuticas de la invención. En este aspecto de la invención, un lubricante particularmente beneficioso es estearil fumarato de sodio. Alternativamente, también se encontró que una mezcla de behenato ésteres de glicerina (que contiene dibehenato de glicerilo, tribehenina y behenato de glicerilo) era particularmente beneficiosa. Los datos comparativos que demuestran las características de disolución mejoradas vs la utilización de estearato de magnesio se muestra en la siguiente tabla:

Ejemplo No.	Lubricante	Disolución en 7.5 minutos (%)	Liberación después de 15 minutos (%)
4	Estearato de magnesio	63.0	74.7
5	Etearil fumarato de sodio	79.5	86.0
6B	Behenato ésteres de glicerina	77.7	85.7

Como se muestra aquí más adelante en la sección experimental, las formulaciones de los Ejemplos 4 y 5 fueron idénticas excepto por la diferencia en la identidad de la sustancia lubricante. De la misma forma, las formulaciones de los Ejemplos 4 y 6B, a excepción de la diferencia en la identidad de la sustancia lubricante, fueron de otra manera sustancialmente muy similares.

De acuerdo con este aspecto adicional de la invención, se proveen reivindicaciones y realizaciones adicionales en donde la composición farmacéutica (o tableta farmacéutica) como se define aquí pueden tener la cantidad de lubricante farmacéutico (e) limitado a cualquiera de los rangos listados a continuación:

- de 0.25 a 3 partes en peso.
- de 0.5 a 3 partes en peso.
- de 0.5 a 2.5 partes en peso
- de 0.75 a 3 partes en peso.
- de 1 a 3 partes en peso.
- de 1.5 a 3 partes en peso
- de 1 a 2.5 partes en peso.
- de 1.5 a 2.5 partes en peso.

De acuerdo con este aspecto de la invención, en una realización, el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio, dibehenato de glicerilo o una mezcla de los mismos.

En una realización, el uno o más desintegrantes farmacéuticos (e) comprende uno o más desintegrantes farmacéuticos seleccionados de estearil fumarato de sodio, dibehenato de glicerilo, behenato de glicerilo y tribehenina.

En una realización, el estearil fumarato de sodio y/o dibehenato de glicerilo son uno o dos de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) en donde el estearil fumarato de sodio y/o el dibehenato de glicerilo conforman de 30 a 100% en peso de uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 40 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

5 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consisten de estearil fumarato de sodio, dibehenato de glicerilo o una mezcla de los mismos.

10 En una realización, el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina.

15 En una realización, el estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina son uno o más de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) en donde el estearil fumarato de sodio y/o el uno o más behenato ésteres de glicerina conforman de 30 a 100% en peso de uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 40 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

20 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

25 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

30 En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consiste de estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres glicerina o una mezcla de los mismos.

En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consisten de estearil fumarato de sodio, dibehenato de glicerilo, behenato de glicerilo, tribehenina o cualquier mezcla de los mismos.

5 En una realización, el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio.

En una realización el estearil fumarato de sodio es uno de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) en donde el estearil fumarato de sodio conforma de 30 a 100% en peso de uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

10 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 40 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

15 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

20 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consisten de estearil fumarato de sodio.

25 En una realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende uno o más behenato ésteres de glicerina. (esto es, uno o más de dibehenato de glicerilo, tribehenina y behenato de glicerilo).

En una realización uno o más behenato ésteres de glicerina es uno o más de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) en donde uno o más behenato ésteres de glicerina conforman de 30 a 100% en peso de uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

30 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 40 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

5 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

10 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consiste de uno o más behenato ésteres de glicerina.

En una realización, el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende dibehenato de glicerilo.

15 En una realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende uno o más behenato ésteres de glicerina.

20 En una realización uno o más behenato ésteres de glicerina es uno o más de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) en donde uno o más behenato ésteres de glicerina conforma de 30 a 100% en peso de uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 40 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 50 a 100 % en peso.

25 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 60 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 70 a 100 % en peso.

30 En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 80 a 100 % en peso.

En otra realización, el rango anteriormente mencionado es de 90 a 100 % en peso.

En otra realización, los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) consistne de uno o más behenato ésteres de glicerina.

Interpretación

En esta especificación, la palabra "comprende" describe los componentes que deben estar presentes, pero deja abierta la posibilidad de que otros componentes no especificados puedan también estar presentes dentro del alcance del término pertinente.

En esta especificación, las palabras "consiste de" describe componentes de la invención que deben estar presentes pero no dejan abierta la posibilidad de que otros componentes adicionales no especificados pueden estar presentes también dentro del alcance del término pertinente.

De acuerdo con lo anterior, por ejemplo, en el primer aspecto de la invención, como se define aquí más arriba donde se utiliza "comprende", el hecho de que (a) + (b) + (c) + (d) + (e) = 100 no impide que otros componentes no especificados farmacéuticamente relevantes estén presentes dentro de la composición farmacéutica. Tales componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, un colorante farmacéuticamente aceptable u otras sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse como parte de un recubrimiento de tabletas.

La persona experta apreciará que ciertos excipientes farmacéuticos pueden ser usados en formas anhidras o en una o más formas hidratadas. Por ejemplo la lactosa puede ser utilizada como una forma anhidra o como un monohidrato. Del mismo modo, fosfato de calcio dibásico se puede utilizar como la forma anhidra o como la forma dihidrato. En esta especificación, cuando no se menciona explícitamente el nivel de hidratación de cualquiera de los excipientes farmacéuticos, se ha de interpretarse que cualquiera y todos los niveles de hidratación convencionales están abarcados por el término. Por lo tanto, "lactosa" (sin calificación adicional) incluye lactosa monohidrato, la lactosa en la forma de anhidrato y mezclas de los mismos. De manera similar, la persona experta apreciará que el fosfato de calcio se puede usar en una forma dibásica o una forma tribásica. En esta especificación, "fosfato de calcio" (sin calificación adicional) incluye la forma dibásica, la forma tribásica y mezclas de las mismas.

La composición farmacéutica y una tableta farmacéutica

La composición farmacéutica de la presente invención está destinada a que se forme en tabletas farmacéuticas adecuadas para la administración oral a un ser humano. Esto se puede lograr a través de un proceso de mezcla en

seco/compresión directa como se describe en más detalle en la sección experimental aquí más adelante.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, se provee una tableta farmacéutica que comprende la composición farmacéutica como se define aquí.

5 En una realización, se provee una tableta farmacéutica que comprende un núcleo de la tableta en donde el núcleo de la tableta comprende la composición farmacéutica como se define aquí y en donde el núcleo de la tableta tiene un recubrimiento. En una realización, el recubrimiento es un recubrimiento en película.

10 Cuando la tableta tiene un recubrimiento en película, el recubrimiento en película se puede aplicar usando métodos convencionales. Un recubrimiento puede usarse para proveer protección contra, por ejemplo, el ingreso de humedad o degradación por la luz, para colorear la formulación, o para modificar o controlar la liberación del Agente de la formulación.

15 De manera adecuada desde 2.5 hasta 5% en peso de la formulación de acuerdo con la invención.

Recubrimientos adecuados, tales como recubrimientos en película, que se pueden aplicar a la composición de acuerdo con la invención comprenden un agente formador de película, por ejemplo un azúcar o, más particularmente, un polímero formador de película. Recubrimientos de azúcar adecuados son bien conocidos y
20 comprenden, por ejemplo, sacarosa o lactosa. Agentes formadores de película adecuados incluyen, por ejemplo polímeros formadores de película, tales como éteres de celulosa, ésteres y éteres mixtos y ésteres, incluyendo ésteres de éteres de celulosa solubles en agua, por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa o ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; polímeros acrílicos formadores
25 de película, por ejemplo copolímeros de metacrilato-metilmecrilato; y polímeros de vinilo formadores de película, por ejemplo, alcoholes de polivinilo o acetato ftalato de polivinilo. De manera adecuada, el polímero formador de película es un polímero formador de película soluble en agua, particularmente un éter de celulosa soluble en
30 agua, por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa (particularmente hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad dinámica de 2 a 18cP (medida en una solución al 2% p/v a 20°C) y se selecciona de, por ejemplo, los grados 1828, 2208, 2906 y especialmente 2910 como se define aquí anteriormente). La cantidad de agente formador de película utilizado dependerá de las propiedades deseadas del
35 recubrimiento en película. Generalmente, el agente formador de película estará presente en una cantidad de 40 a 90% en peso del recubrimiento en película, por ejemplo de 50 a 80% del recubrimiento en película. El agente formador de película

está presente típicamente en desde 0.5 a 5%, de manera adecuada de 2.5 a 5% en peso de la formulación de acuerdo con la invención.

Opcionalmente, el recubrimiento en película contiene componentes adicionales, tales como plastificantes, colorantes, adyuvantes de dispersión y opacificantes. Los plastificantes se pueden utilizar para mejorar la flexibilidad de la película y propiedades de durabilidad y de adhesión del recubrimiento en película. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo glicerina, monoglicéridos acetilados, ésteres de citrato (por ejemplo citrato de trietilo), propilenglicoles, polietilenglicoles (por ejemplo polietilenglicoles con un peso molecular de 200 a 500, particularmente 300), triacetina (glicerol tri-acetato), triglicéridos (por ejemplo aceite de ricino), o ésteres de ftalato (por ejemplo dietilftalato). En general, el plastificante, cuando se utiliza, está presente en una cantidad de 1 a 20%, por ejemplo de 5 a 15% en peso con base en el peso del recubrimiento en película.

Opacificantes y colorantes adecuados son bien conocidos e incluyen, por ejemplo dióxido de titanio, óxidos férricos (por ejemplo óxido de hierro).

Auxiliares de dispersión adecuados incluyen, por ejemplo talco.

En una realización de la invención, el recubrimiento en película comprende

(i) de 50 a 100 (de manera adecuada de 50 a 80 partes de un éter de celulosa soluble en agua (de manera adecuada hidroxipropil metilcelulosa, en particular hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad dinámica de 2 a 18cP (medida en una solución al 2% p/v a 20°C), por ejemplo grados 2910, 1828, 2208 o 2906 como se define aquí anteriormente con una viscosidad dinámica de 5 a 7cP);

(ii) de 0 a 25 (particularmente de 5 a 20) partes de plastificante (de manera adecuada polietilenglicol, particularmente polietilenglicol con un peso molecular de 200 a 500); y

(iii) de 0 a 50 (particularmente de 0 a 30) partes en total de opacificantes (de manera adecuada dióxido de titanio), colorantes (de manera adecuada un óxido de hierro) y auxiliares de dispersión;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (i) + (ii) + (iii) = 100.

El recubrimiento puede comprender, por ejemplo, 0.5 a 10% en peso de la composición, en particular de 1 a 6%, y preferiblemente de 2.5 a 5%. Recubrimientos en película adecuados están disponibles comercialmente como concentrados que pueden diluirse con agua y, opcionalmente, un éter de celulosa tal como HPMC y un plastificante tal como polietilenglicol antes de la aplicación a la

composición. Tales concentrados incluyen recubrimientos Opaspray™ de Colorcon, por ejemplo Opaspray™ Marrón M-1-25092 y Opaspray Amarillo M-1-22842.

En una realización, el recubrimiento en película comprende un éter de celulosa soluble en agua y/o un éster de un éter de celulosa soluble en agua.

5 En una realización el recubrimiento en película comprende un éter de celulosa soluble en agua.

En una realización el recubrimiento en película comprende hidroxipropil metilcelulosa.

En una realización el recubrimiento está basado en hidroxipropil metilcelulosa.

10 Un ejemplo de un recubrimiento en película a base de hidroxipropil metilcelulosa adecuado está disponible comercialmente de Colorcon bajo el nombre comercial "Opadry II", por ejemplo "Opadry II beis".

En una realización, se provee una tableta farmacéutica que consiste de un núcleo de tableta que tiene un recubrimiento en película; en donde el núcleo de la
15 tableta consiste de la composición farmacéutica como se define aquí.

En cualquier reivindicación, aspecto o realización de la invención en la que se menciona la "composición farmacéutica", también se pueden aplicar las siguientes realizaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, con el fin de proveer reivindicaciones, aspectos o realizaciones adicionales:

20 En una realización, la composición farmacéutica es una composición de tableta farmacéutica (para administración oral).

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de tableta farmacéutica adecuada para administración oral a un humano.

25 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de tableta farmacéutica adecuada para administración oral a un ser humano que tiene cáncer [en particular el cáncer de pulmón, más particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo EGFRM + NSCLC].

30 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de tableta farmacéutica adecuada para administración oral a un humano que tiene EGFRM + y T790M + cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En cualquier reivindicación, aspecto o realización de la invención en las que se menciona la "tableta farmacéutica", también se pueden aplicar las siguientes realizaciones con el fin de proveer reivindicaciones, aspectos o realizaciones adicionales:

5 En una realización la tableta farmacéutica tiene un peso en el rango de 25 a 1500 mg.

En una realización la tableta farmacéutica tiene un peso en el rango de 30 a 1200 mg.

10 En una realización la tableta farmacéutica tiene un peso en el rango de 40 a 1000 mg.

En una realización la tableta farmacéutica tiene un peso en el rango de 75 a 750 mg.

15 En cualquier reivindicación, aspecto o realización de la invención en la que se menciona la "composición farmacéutica" o "tableta farmacéutica", también se pueden aplicar las siguientes realizaciones con el fin de proveer, reivindicaciones, aspectos o realizaciones adicionales:

En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 75% del peso total de la composición farmacéutica.

20 En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 75% del peso total de la tableta farmacéutica.

25 En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 85% del peso total de la composición farmacéutica.

En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 85% del peso total de la tableta farmacéutica.

30 En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 90% del peso total de la composición farmacéutica.

En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 90% del peso total de la tableta farmacéutica.

En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 95% del peso total de la composición farmacéutica.

5 En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 95% del peso total de la tableta farmacéutica.

En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 97.5% del peso total de la composición farmacéutica.

10 En una realización, el peso combinado de los componentes (a), (b), (c), (d) y (e), como se define aquí, es mayor que o igual a 97.5% del peso total de la tableta farmacéutica.

En un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de una composición farmacéutica, tal como se define aquí, para la fabricación de un medicamento.

15 En una realización, se provee el uso de una composición farmacéutica, tal como se define aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En un aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica, como se define aquí, para uso como un medicamento.

20 En una realización, se provee una tableta farmacéutica, tal como se define aquí, para uso como un medicamento.

En una realización, se provee una composición farmacéutica, tal como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer.

25 En una realización, se provee una tableta farmacéutica, tal como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto de la invención, se provee un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la administración oral de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica, como se define aquí, para el paciente.

30 En una realización, el paciente es un mamífero de sangre caliente.

En otra forma de realización el paciente es un paciente humano.

En otra realización, el paciente es un paciente humano adulto.

En una realización, se provee un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la administración oral de un número efectivo de la(s) tableta (s) farmacéutica(s), como se define aquí, para el paciente.

5 En cualquier aspecto, realización o reivindicación donde se menciona "cáncer" en esta especificación, el cáncer puede definirse adicionalmente de acuerdo con las realizaciones listadas a continuación, a menos que tal definición no fuera apropiada en un contexto particular:

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón.

10 En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo de mutación de EGFR.

En una realización, el cáncer es T790M + cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 En una realización, el cáncer es EGFRM + y T790M + cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Otras realizaciones de la invención

En esta especificación se pretende que cualquier número de rango-limitaciones, realizaciones, aspectos o reivindicaciones, tal como se definen aquí
20 anteriormente o en lo sucesivo, pueden combinarse entre sí (a menos que el contexto establezca que una combinación dada sería inapropiada) con el fin de proveer realización y reivindicaciones adicionales de la invención. Por ejemplo, tales combinaciones pueden combinarse para proveer realizaciones adicionales como se define a continuación.

25 En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 2 a 70 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 0 a 15 partes de uno o más desintegrantes ;
- (d) de 0 a 1.5 partes de uno o más agentes de solubilización
30 farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a) de 2 a 70 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 0 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 1.5 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- 10 (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 2 a 70 partes del Agente;
- 20 (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 1.5 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

25 en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

30 En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 2 a 70 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;

(d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

(e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
5 (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

10 (a) de 5 a 50 partes del Agente;

(b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;

(c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;

(d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

15 (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso
20 de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

(a) de 5 a 50 partes del Agente;

(b) de 55 a 85 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;

(c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;

25 (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

(e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

30 en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b).

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización

5 farmacéuticos; y

- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

10 en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxipropil celulosa con sustitución baja.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- 15 (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

- 20 (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

25 en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxipropil celulosa con sustitución baja; y en donde el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- 30 (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 55 a 85 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

- 35 (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
 $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxipropilcelulosa con sustitución baja.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 55 a 85 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
 $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxipropilcelulosa con sustitución baja y en donde el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes
 $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); en donde el agente es la sal mesilato de AZD9291.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- 5 (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

- 10 en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b) y en donde además de celulosa microcristalina, los otros diluyentes farmacéuticos dentro de los dos o más diluyentes farmacéuticos se seleccionan de acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa,
- 15 inulina, isomalta, lactitol, lactosa, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilenglicol, pululano, simethicona, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol; y en donde el uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprenden hidroxipropil celulosa con sustitución baja y en donde el uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o
- 20 uno o más behenato ésteres de glicerina; and en donde el agente es la sal mesilato de AZD9291.

En una realización se provee una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 5 a 50 partes del Agente;
- (b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;
- 25 (c) de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;
- (d) de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y
- (e) de 0.5 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

30 en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

- en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma de 7 a 30 % en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); en donde el agente es la sal mesilato de AZD9291, y en donde además de celulosa microcristalina, los otros diluyentes
- 35 farmacéuticos dentro de los dos o más diluyentes farmacéuticos se seleccionan de acetato de celulosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, inulina, isomalta, lactitol,

lactosa, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polietilénglicol, pululano, simethicona, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, trehalosa y xilitol.

Lista de Figuras

5 Las Figuras 1 a 6 muestran los datos de disolución que se obtuvieron utilizando la metodología de Farmacopea de los Estados Unidos que se describe más adelante en la sección experimental.

Figura 1: Perfil de disolución para los Ejemplos 1 a 5 (pH 6.8)

Figura 2: Perfil de disolución para los Ejemplos 6A, 6B, 6C y 6D (pH 6.8)

10 Figura 3: Perfil de disolución expandido para los Ejemplos 6A, 6B, 6C y 6D (pH 6.8)

Figura 4: Perfil de disolución para los Ejemplos 7A, 7B, 8A y 8B (pH 6.8)

Figura 5: Perfil de disolución para el Ejemplo 9 (80 mg, pH 6.8)

Figura 6: Perfil de disolución para el Ejemplo 9 (pH 1.3)

15 Detalles experimentales

Pruebas de disolución

La disolución descrita aquí se realizó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando un aparato II (de paleta), ya sea con 900 mL de regulador de fosfato de pH 6.8 (NaH_2PO_4 50 mM) o pH 1.3 de
20 medios (2 g/L de NaCl se ajustó a pH 1.3 con HCl o NaOH) a una temperatura de 37°C. Muestras de 10 mL de los medios de disolución se retiraron a los 7.5, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, se filtraron a través de un filtro de jeringa de fibra de vidrio (fibra de vidrio Acrodisc GxF número de pieza 4529 o equivalente), desechando los primeros 4 mL. La concentración de la sustancia de fármaco en la solución restante
25 se cuantificó por análisis UV a una longitud de onda de 335nm (pH 6.8) o 270 nm (pH 1.3) versus una solución estándar. En general, los resultados de la disolución descritos en esta especificación se basan en un promedio de tres pruebas repetidas.

Materiales utilizados en los Ejemplos

Los materiales utilizados en los Ejemplos descritos aquí más adelante se
30 muestran en la siguiente tabla:

Material	Grado	Proveedor
Celulosa microcristalina	Avicel™ PH-102	FMC Biopolymer (Irlanda)
Behenato ésteres de glicerina	Compitrol 888 ATO [#]	Gattefosse S.A. (Francia)
lactosa monohidrato	Pharmatose 450M	DFE Pharma (Alemania)
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	LH-31	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón)
Estearato de magnesio	NF Non Bovine	Mallinckrodt (EEUU)
Manitol	Pearlitol 200SD	Roquette Freres S.A. (Francia)
Lauril sulfato de sodio (Dodecil sulfato de sodio)	Kolliphor	BASF/Cognis (Germany)
glicolato de almidón de sodio	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (France)
Estearil fumarato de sodio	Pruv	JRS Pharma (Germany)

[#]Compitrol 888 ATO se describe como una mezcla de ésteres de glicerol que incluyen dibehenato de glicerilo, tribehenina y behenato de glicerilo.

Ejemplo Comparativo 1 - formulación de “mezcla en cápsula”

El mesilato de AZD9291 se mezcló con celulosa microcristalina en la relación de 1:2 en peso y se introdujo en cápsulas de HPMC de tamaño 0, opacas, blancas, de tal manera que cada cápsula contenía el equivalente de 20 mg de base libre de AZD9291. La composición cuantitativa de esta formulación de “mezcla en cápsulas” se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades		
	(g por lote)	(mg/cápsula)	(% en peso)
Mesilato de AZD9291	26.20	23.80 ^a	29.75
Celulosa microcristalina	61.80	56.20	70.25
Total	88.00	80.00	100.00

^a Equivalente a 20mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 2

Esta formulación de tableta se fabricó utilizando un proceso de compresión directa/mezcla en seco. El mesilato de AZD9291 se mezcló en seco con los excipientes listados en la tabla siguiente (excluyendo el estearato de magnesio) usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. El estearato de magnesio se agregó a la mezcla y la mezcla se continuó durante 5 minutos adicionales a 28 rpm. La mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 200 mg usando una miniprensa de estación sencilla Riva equipada con troqueles cóncavos redondos de 8 mm. La composición cuantitativa de esta formulación de tableta se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	8.93	23.80 ^a	11.90	Sustancia fármaco
Lactosa monohidrato	45.50	121.28	60.64	Diluyente
Celulosa microcristalina	15.00	39.98	19.99	Diluyente
Glicolato de almidón de sodio	3.75	10.00	5.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.75	2.00	1.00	Lubricante
Lauril sulfato de sodio	1.13	2.94	1.47	Agente de solubilización
Total	75.06	200.00	100.00	

^a Equivalente a 20mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 3

Esta formulación de tableta se fabricó utilizando el proceso descrito más arriba para el Ejemplo 2. La composición cuantitativa de esta formulación de tableta se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	11.90	23.80 ^a	11.90	Sustancia fármaco
Manitol	62.10	124.20	62.10	Diluyente
Celulosa microcristalina	20.00	40.00	20.00	Diluyente
Glicolato de almidón de sodio	5.00	10.00	5.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	1.00	2.00	1.00	Lubricante
Total	100.00	200.00	100.00	

5 ^a Equivalente a 20mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 4

Esta formulación de tableta se fabricó utilizando el proceso descrito más arriba para el Ejemplo 2. La composición cuantitativa de esta formulación de tableta se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	11.90	23.80 ^a	11.90	Sustancia fármaco
Manitol	62.10	124.20	62.10	Diluyente

Celulosa microcristalina	20.00	40.00	20.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	5.00	10.00	5.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	1.00	2.00	1.00	Lubricante
Total	100.00	200.00	100.00	

^a Equivalente a 20mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 5

5 Esta formulación de tableta se fabricó utilizando el proceso descrito más arriba para el Ejemplo 2. La composición cuantitativa de esta formulación de tableta se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	11.90	23.80 ^a	11.90	Sustancia fármaco
Manitol	62.10	124.20	62.10	Diluyente
Celulosa microcristalina	20.00	40.00	20.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	5.00	10.00	5.00	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	1.00	2.00	1.00	Lubricante
Total	100.00	200.00	100.00	

^a Equivalente a 20 mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 6A

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación. El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se
5 mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. Una porción del estearil fumarato de sodio (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de
10 brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al mezclador Turbula T2, el estearil fumarato de sodio restante se agregó, y se continuó la mezcla a 28 rpm
15 durante 5 minutos. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 500 mg usando una prensa rotatoria Riva Classic equipada con punzones de 14.5 x 7.25 mm.

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	9.52	95.36	19.07	Sustancia fármaco
Manitol	32.48	324.64	64.93	Diluyente
Celulosa microcristalina	5.00	50.00	10.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	2.50	25.00	5.00	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	0.50	5.00	1.00	Lubricante
Total	50.00	500.00	100.00	

Ejemplo 6B

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación. El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. Una porción de behenato ésteres de glicerina (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al mezclador Turbula T2, el restante behenato ésteres de glicerina se agregó, y se continuó la mezcla a 28 rpm durante 5 minutos. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 200 mg usando una prensa de estación individual Riva equipada con punzones cóncavos de 7 mm.

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	9.52	38.08	19.04	Sustancia fármaco
Manitol	32.48	129.92	64.96	Diluyente
Celulosa microcristalina	5.00	20.00	10.00	Diluyente
hidroxi propil celulosa con sustitución baja	2.50	10.00	5.00	Desintegrante
Behenato ésteres de glicerina	0.50	2.00	1.00	Lubricante
Total	50.00	200.00	100.00	

Ejemplo 6C

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación.

El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla de 1.27 mm. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 200 mg usando una prensa de estación individual Riva equipada con punzones cóncavos de 7 mm

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	9.52	38.08	19.04	Sustancia fármaco
Manitol	32.98	131.92	65.96	Diluyente
Celulosa microcristalina	5.00	20.00	10.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	2.50	10.00	5.00	Desintegrante
Total	50.00	200.00	100.00	

Ejemplo 6D

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación. El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. Una porción del estearil fumarato de sodio (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla

de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al mezclador Turbula T2, el estearil fumarato de sodio restante se agregó, y se continuó la mezcla a 28 rpm durante 5 minutos. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 500 mg usando una prensa rotatoria Riva Classic equipada con punzones de 14.5 x 7.25 mm.

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	26.20	94.25	18.85	Sustancia fármaco
Manitol	90.77	326.50	65.30	Diluyente
Celulosa microcristalina	13.76	49.50	9.90	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	5.50	19.80	3.96	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	2.77	9.95	1.99	Lubricante
Total	139.00	500.00	100.00	

Ejemplo 7A

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación.

El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. Una porción del estearil fumarato de sodio (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al mezclador Turbula T2, el

estearil fumarato de sodio restante se agregó, y se continuó la mezcla a 28 rpm durante 5 minutos. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 500 mg usando una prensa rotatoria Riva Classic equipada con punzones de 14.5 x 7.25 mm.

5

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	9.53	95.36 ^a	19.07	Sustancia fármaco
Manitol	29.84	298.39	59.68	Diluyente
Celulosa microcristalina	7.50	75.00	15.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	2.50	25.00	5.00	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	0.63	6.25	1.25	Lubricante
Total	50.00	500.00	100.00	

^a Equivalente a 80 mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 7B

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco usando los materiales listados en la tabla a continuación. El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un mezclador Turbula T2 a una velocidad de 28 rpm durante 30 minutos. Una porción del estearil fumarato de sodio (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla

de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al mezclador Turbula T2, el estearil fumarato de sodio restante se agregó, y se continuó la mezcla a 28 rpm durante 5 minutos. Esta mezcla seca se comprimió para formar tabletas de 500 mg usando una prensa rotatoria Riva Classic equipada con 14.5 x 7.25 mm punches.

5

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	9.54	95.36 ^a	19.07	Sustancia fármaco
Manitol	32.34	323.39	64.68	Diluyente
Celulosa microcristalina	7.50	75.00	15.00	Diluyente
Estearil fumarato de sodio	0.63	6.25	1.25	Lubricante
Total	50.00	500.00	100.00	

^a Equivalente a 80 mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 8A y 8B

Estas formulaciones de tabletas se fabricaron usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco utilizando los materiales listados en las siguientes tablas El mesilato de AZD9291, manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropil celulosa se mezclaron primero usando un Mezclador Muller (tambor de 25 litros) a 15 rpm durante 58 minutos. Una porción del estearil fumarato de sodio (0.5% del peso del lote) se agregó y se continuó la mezcla utilizando los mismos parámetros durante 9.5 minutos adicionales. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo de mesa Alexanderwerk con una presión de rodillo de 40 bar, un tamaño de brecha de 2 mm, una velocidad de rodillo de 10.1 – 10.2 rpm (rodillo de 25 mm) y una velocidad de tornillo de 22.4 – 22.9 rpm. La cinta resultante se molió utilizando un Comil U3 con una velocidad de granulador de 100 rpm y un tamaño de pantalla de 1.27 mm. Los gránulos resultantes se devolvieron al Mezclador Muller, el estearil fumarato de sodio restante se agregó, y se continuó la mezcla a 15 rpm durante 5 minutos. Los núcleos de las tabletas se comprimieron

usando una prensa rotatoria Riva Piccola equipada con punzones de 7 mm (concentración de 20 mg) o de 14.5 x 7.25 mm (concentración de 80 mg) con una velocidad de torreta de 20 rpm.

Los núcleos de las tabletas resultantes se recubrieron con un recubrimiento de película de propiedad privada (Opadry II beige, suministrado por Colorcon UK Ltd) a un nivel de 4% del peso del núcleo, para dar tabletas recubiertas con un peso nominal de 130 mg (concentración de 20 mg) y 520 mg (concentración de 80 mg) para los Ejemplos 8A y 8B, respectivamente. La composición cuantitativa del núcleo de la tableta (antes del recubrimiento) del Ejemplo 8A se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	448.19	23.84 ^a	19.07	Sustancia fármaco
Manitol	1402.43	74.60	59.68	Diluyente
Celulosa microcristalina	352.50	18.75	15.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	117.50	6.25	5.00	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	29.38	1.56	1.25	Lubricante
Total	2350.00	125.00	100.00	

^a Equivalente a 20mg de AZD9291 en base libre

La composición cuantitativa del núcleo de la tableta (antes del recubrimiento) del Ejemplo 8B se muestra en la siguiente tabla

Componentes	Cantidades			Función
	(g por lote)	(mg/tableta)	(% en peso)	

Mesilato de AZD9291	448.19	95.36 ^a	19.07	Sustancia fármaco
Manitol	1402.43	298.39	59.68	Diluyente
Celulosa microcristalina	352.50	75.00	15.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	117.50	25.00	5.000	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	29.38	6.25	1.25	Lubricante
Total	2350.00	500.00	100.00	

^a Equivalente a 80 mg de AZD9291 en base libre

Ejemplo 9

Esta formulación de tableta se fabricó usando un proceso de compactación con rodillo/de mezcla en seco como se describió en los Ejemplos 8A y 8B utilizando los materiales listados en las tablas siguientes. Los núcleos de las tabletas se comprimieron usando una prensa rotatoria Riva Classic equipada con punzones de 9 mm (concentración de 40mg) o 14.5 x 7,25 mm (concentración de 80mg) con una velocidad de torreta de 20 rpm.

Los núcleos de las tabletas resultantes se recubrieron con un recubrimiento de película de propiedad privada (Opadry II beige, suministrada por Colorcon UK Ltd) a un nivel de 4% del peso del núcleo, para obtener tabletas recubiertas con un peso nominal de 520 mg (concentración de 80 mg) y a una nivel de 5% del peso del núcleo, para dar tabletas recubiertas con un peso nominal de 262.5 mg (concentración de 40 mg). La composición cuantitativa del núcleo de la tableta (antes del recubrimiento) del Ejemplo 9 se muestra en la siguiente tabla:

Componentes	Cantidades			Función
	(mg/tableta)	(mg/tableta)	(% en peso)	
Mesilato de AZD9291	47.68 ^a	95.36 ^b	19.07	Sustancia fármaco

Manitol	147.32	294.65	58.93	Diluyente
Celulosa microcristalina	37.50	75.00	15.00	Diluyente
Hidroxi propil celulosa con sustitución baja	12.50	25.00	5.000	Desintegrante
Estearil fumarato de sodio	5.00	10.00	2.00	Lubricante
Total	250.00	500.00	100.00	

^a Equivalente a 40mg de AZD9291 en base libre

^b Equivalente a 80 mg de AZD9291 en base libre

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) de 2 a 70 partes del Agente;

(b) de 5 a 96 partes de dos o más diluyentes farmacéuticos;

5 (c) de 0 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos;

(d) de 0 a 1.5 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos; y

(e) de 0 a 3 partes de uno o más lubricantes farmacéuticos;

en donde todas las partes son en peso y la suma de las partes (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

10 en donde uno de los dos o más diluyentes farmacéuticos es la celulosa microcristalina en donde la celulosa microcristalina conforma el 7-30% en peso de los dos o más diluyentes farmacéuticos (b); y en donde el agente es *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la composición farmacéutica comprende de 0.5 a 3 partes de los uno o más lubricantes farmacéuticos (e).

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 en donde los uno o más lubricantes farmacéuticos (e) comprende estearil fumarato de sodio y/o uno o más behenato ésteres de glicerina.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición farmacéutica comprende de 2 a 15 partes de uno o más desintegrantes farmacéuticos (c).

25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en donde los uno o más desintegrantes farmacéuticos (c) comprende hidroxipropil celulosa con sustitución baja.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica comprende de 0 a 0.75 partes de uno o más agentes de solubilización farmacéuticos (d).

30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica comprende de 5 a 50 partes del Agente (a).

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el Agente es la sal mesilato de *N*-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)prop-2-enamida.

5 9. Uso de la composición farmacéutica, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento.

10. Una composición farmacéutica, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.

10 11. Un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la administración oral al paciente de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Una tableta farmacéutica que comprende la composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 13. Una tableta farmacéutica que comprende un núcleo de la tableta en donde el núcleo de la tableta comprende la composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el núcleo de la tableta tiene un recubrimiento.

20 14. Un método de tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la administración oral de un número efectivo de la(s) tableta (s) farmacéutica(s), como se reivindica en la reivindicación 12 o la reivindicación 13, al paciente.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca
Mereside
Alderley Park
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
ROYAUME-UNI

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 09 February 2015 (09.02.2015)	
Applicant's or agent's file reference 200165WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2015/050001	International filing date (<i>day/month/year</i>) 02 January 2015 (02.01.2015)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address ASTRAZENECA AB SE-151 85 Södertälje Sweden		State of Nationality	State of Residence
		SE SE	
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address patents@astrazeneca.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address See Box 3		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address patents@astrazeneca.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 is now recorded as applicant for all designated States except MG			
4. A copy of this notification has been sent to: ☐ the receiving Office ☒ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Safi Horiya e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 200165WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2015/050001	International filing date (<i>day/month/year</i>) 2 January 2015 (02-01-2015)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 2 January 2014 (02-01-2014)
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2015/050001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/20 A61K31/506 A61P35/00
 ADD.

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 practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/014448 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BUTTERWORTH SAM [GB]; FI) 31 January 2013 (2013-01-31) page 23, line 18 - page 24, line 1; example 28 abstract -----	1-14



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2015

Date of mailing of the international search report

06/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benbow, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2015/050001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013014448	A1	31-01-2013	
		AR 087336 A1	19-03-2014
		AU 2012288626 A1	02-05-2013
		CA 2843109 A1	31-01-2013
		CN 103702990 A	02-04-2014
		CN 104109151 A	22-10-2014
		CN 104109161 A	22-10-2014
		CO 6811863 A2	16-12-2013
		CR 20130629 A	12-03-2014
		DO P2013000263 A	31-01-2014
		EA 201391491 A1	29-08-2014
		EP 2736895 A1	04-06-2014
		JP 5427321 B2	26-02-2014
		JP 5537704 B2	02-07-2014
		JP 2013544273 A	12-12-2013
		JP 2014094930 A	22-05-2014
		JP 2014139226 A	31-07-2014
		KR 20140030089 A	11-03-2014
		KR 20140047741 A	22-04-2014
		KR 20140062181 A	22-05-2014
		PE 17002014 A1	20-11-2014
		SG 194783 A1	30-12-2013
		TW 201319057 A	16-05-2013
		TW 201443040 A	16-11-2014
		US 2013053409 A1	28-02-2013
		UY 34219 A	28-02-2013
		WO 2013014448 A1	31-01-2013

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2015/050001

International filing date (day/month/year)
02.01.2015

Priority date (day/month/year)
02.01.2014

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/506 A61P35/00

Applicant
ASTRAZENECA AB

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-14</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2013/014448 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BUTTERWORTH SAM [GB]; FI) 31 January 2013 (2013-01-31)

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

2 The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

3 The subject-matter of present claims 1-14 appears to be novel, as the prior art does not disclose a pharmaceutical composition comprising AZD9291 and two or more diluents, wherein one of the diluents is microcrystalline cellulose.

4 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-14 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

D1 discloses AZD9291 and pharmaceutical compositions thereof comprising diluents (e.g. tablets or capsules).

According to the applicant the following capsules were used in the phase I clinical trial: HPMC capsules comprising 29,75 %w/w of AZD9291 and 70,25 %w/w of microcrystalline cellulose (comparative example 1). These capsules are considered to be the closest prior art.

The subject-matter of claim 1 differs from these capsules in that microcrystalline cellulose is present in smaller amount and in that at least one second diluent is used.

The applicant claims that this difference results in a pharmaceutical composition having faster dissolution.

However, this effect has not been shown convincingly for the following reason: The applicant has compared the aforementioned capsules to tablets comprising in addition to a second diluent other excipients. Firstly, whether a tablet or a capsule is used can influence the dissolution rate, i.e. it is possible

that the capsule formulation dissolves more slowly because the capsule shell has a slow dissolution rate. Secondly, other excipients present in the tablets necessarily influence the dissolution rate, e.g. the dissolution rate of the tablets could be faster because disintegrants provide for faster dissolution. However, the presence of disintegrants is only optional in claim 1.

Thus it has not been shown convincingly that there is a causal connection between the distinguishing feature and the technical effect.

As a consequence, the objective technical problem to be solved can only be seen in the provision of an alternative formulation.

Faced with this problem, a person skilled in the art would try out different well known diluents and combinations thereof and vary their amounts as a matter of routine experimentation during formulation development and arrive thus at compositions falling within the scope of claim 1.

Claims 2-8, 12, 13 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the EPC with respect to inventive step. The features claimed in these dependent claims represent matters of common practice to a skilled person; as such, they represent mere known alternative embodiments to the compositions in question. In the absence of any indication as to a (further) technical effect being obtained by these features, the claims concerned lack an inventive step.

Since AZD9291 is known for treating cancer, see e.g. D1, claims 9-11, 14 cannot be considered to involve an inventive step, either.

- 5 Claims 1-14 of the present application appear to meet the requirements of Article 33(4) PCT regarding industrial applicability.



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2015/050001

(22) International Filing Date:

2 January 2015 (02.01.2015)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1400034.3 2 January 2014 (02.01.2014) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 2 Kingdom Street, London Greater London W2 6BD (GB).

(72) Inventors: WILSON, David; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). FINNIE, Cindy; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). RAW, Steven Anthony; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca, Mereside, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

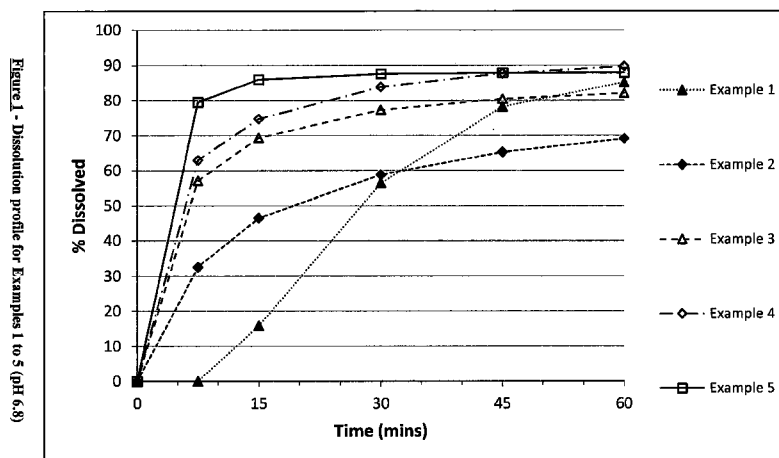
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

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

Published:

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING AZD9291



(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions suitable for oral administration, and more particularly to pharmaceutical compositions, including pharmaceutical tablet compositions, containing N-(2-{2-dimethylaminoethyl- methyl-amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop- 2-enamide ("AZD9291") or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein such compositions comprise a certain amount of microcrystalline cellulose and at least one other pharmaceutical diluent.

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

ASTRAZENECA AB

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **SE-151 85 Södertälje, Suecia**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo fáculato (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los

22 días de Julio 2013

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

ASTRAZENECA AB

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at Suite **SE-151 85 Södertälje, SE**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this

day of

of

Firma / signature

../GITIMACION: Yo, PEDRO DE ELIZALDE Y AYMERICH, Notario del Ilustre Colegio de Madrid, con residencia en la Capital. -----

DOY FE: Que considero legitima la firma que antecede de DON MIGUEL ANGEL RIGUEIRO MARTINEZ, con D.N.I. número 05.408.785-J, que ha sido reconocida como suya a mi presencia, en el presente documento redactado en castellano e inglés, este último idioma conozco lo suficiente, y levanto acta conforme al artículo 207 del Reglamento Notarial, en el día de hoy, número 1.124 de orden de mi protocolo general corriente de instrumentos públicos. -----

Madrid, a veintidós de julio de dos mil trece.



[Handwritten signature]



COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AZD9291

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas
5 adecuadas para la administración oral, y más particularmente con composiciones
farmacéuticas, incluyendo composiciones de tabletas farmacéuticas, que contienen
N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-
il]amino}fenil)prop-2-enamida ("AZD9291") o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, en donde tales composiciones comprenden una cierta cantidad de
10 celulosa microcristalina y al menos otro diluyente farmacéutico

Figura 1

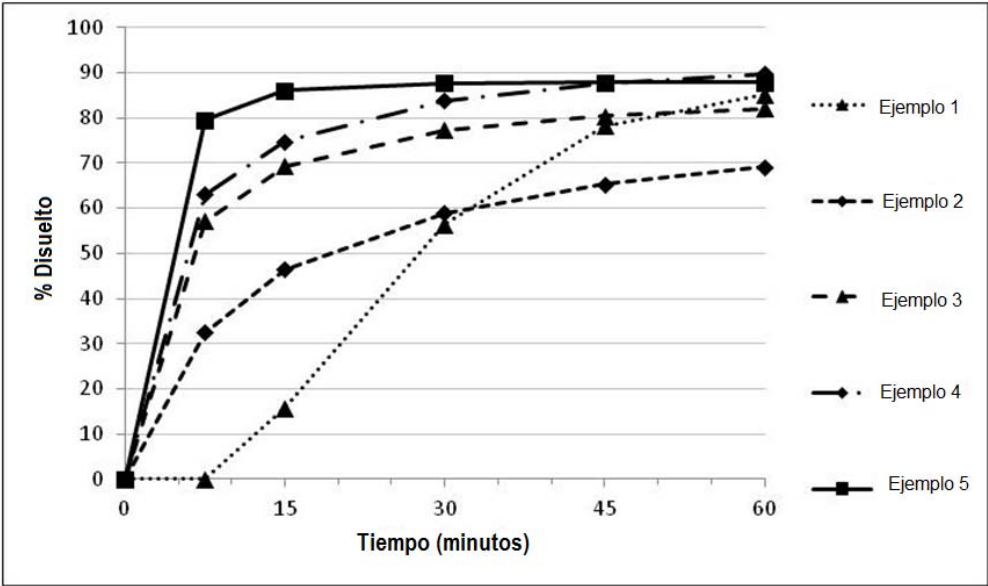


Figura 2

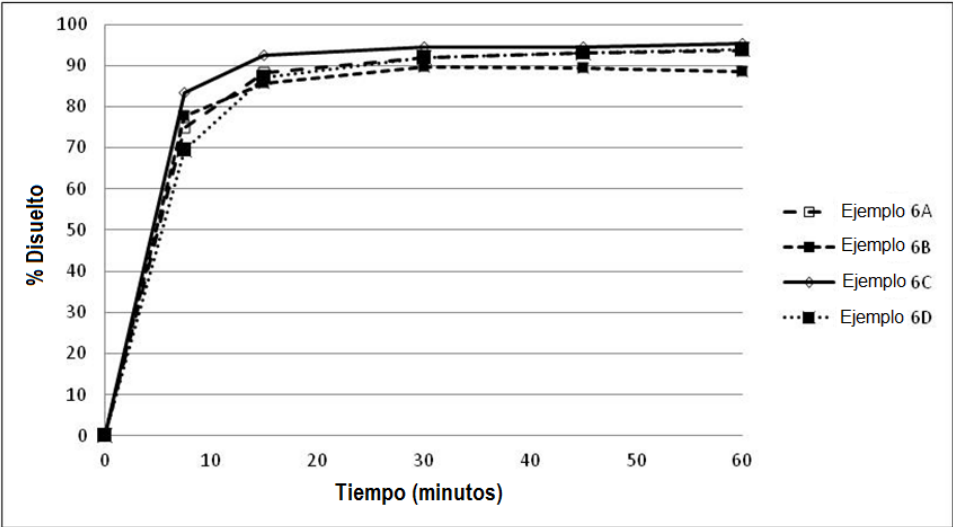


Figura 3

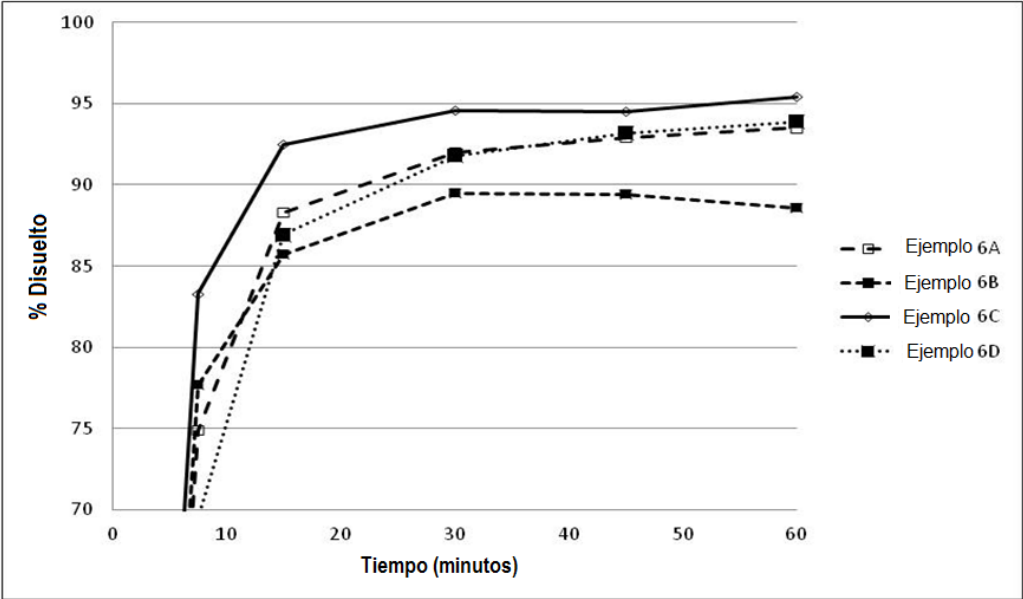


Figura 4

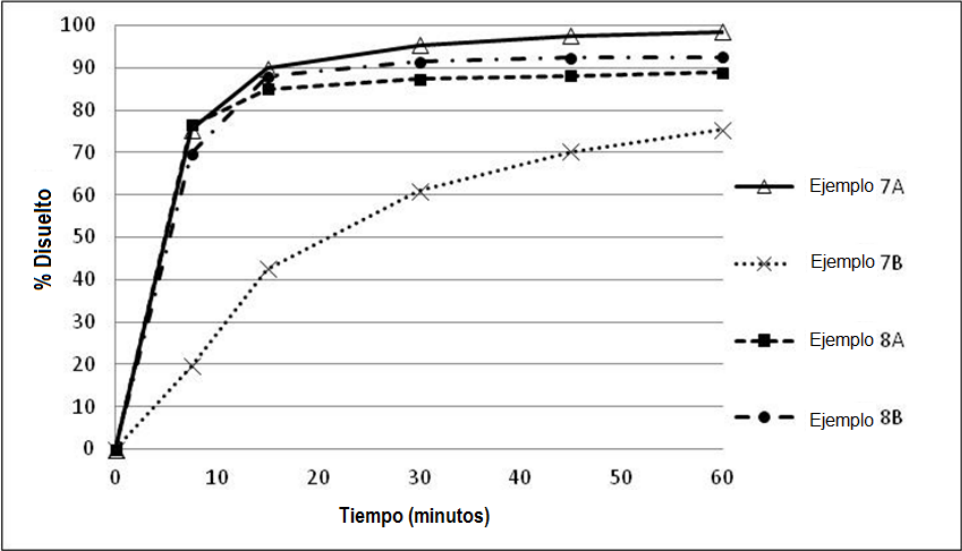


Figura 5

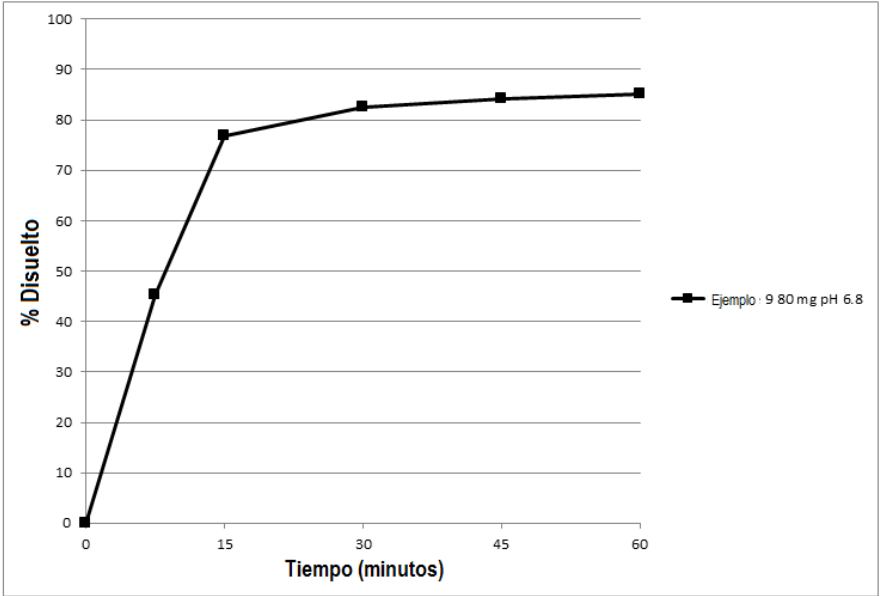


Figura 6

