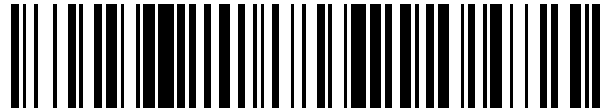


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 376**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2017 PCT/CN2017/075111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17148359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017 E 17759210 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 3424500**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende famitinib**

30 Prioridad:

01.03.2016 CN 201610116472

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

25.04.2022

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (100.0%)
No. 7 Kunlunshan Road, Economic and
Technological Development Zone, Lianyungang
Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:

**LU, YUN;
ZHANG, XINHUA;
WANG, CHENYANG y
LIU, TONGHUI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 907 376 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende famitinib

5 Campo de la invención

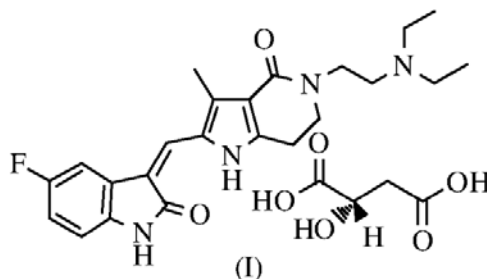
La presente invención pertenece al campo de las formulaciones farmacéuticas. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

Antecedentes de la invención

Con el desarrollo de la tecnología de biología molecular y una mayor comprensión de la patogénesis de tumores a partir del nivel molecular de los receptores celulares y la regulación de la proliferación, la terapia dirigida a los receptores celulares, los genes clave y las moléculas reguladoras comienzan a ingresar a la clínica, lo que se denomina "terapia dirigida molecular". Estos campos incluyen bloqueadores dirigidos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), anticuerpos monoclonales dirigidos a ciertos marcadores celulares específicos, medicamentos dirigidos a ciertos oncogenes y marcadores citogenéticos de cánceres, medicamentos antitumorales de angiogénesis, vacunas antitumorales y terapias génicas, etc.

El mecanismo antitumoral de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) que entran por primera vez en la clínica se puede lograr de las siguientes maneras: inhibiendo la reparación de lesiones de las células tumorales, bloqueando la división celular en la fase G1, induciendo y manteniendo la apoptosis celular y la antineovascularización, etc. La sobreexpresión de EGFR a menudo indica mal pronóstico, metástasis rápidas, resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos, resistencia a las hormonas y una vida útil más corta, etc. en los pacientes. Los ITC también pueden inhibir la "comunicación cruzada" entre las dos vías de transducción de señalización de EGFR y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) al disminuir la actividad del factor angiogénico en las células tumorales e inhibir la transducción de señalización de EGFR en las células endoteliales vasculares tumorales. Proporciona una base razonable para la inhibición clínica de ambas vías de transducción simultáneamente. Los resultados de los ensayos clínicos muestran que los inhibidores multiobjetivo son superiores a los inhibidores de un solo objetivo en términos de tratamiento. Los objetivos múltiples en combinación con el bloqueo de la transducción de señalización son una nueva dirección para la terapia tumoral y el desarrollo de fármacos.

Hasta ahora, la FDA ha aprobado múltiples ITC multiobjetivo, como sorafenib, vandetanib y sunitinib (Sutent, SU-11248). Entre ellos, Sunitinib fue aprobado en enero de 2006 para el tratamiento de GIST y cáncer de riñón avanzado. Dado que actualmente no hay medicamentos para el tratamiento del GIST avanzado en clínica, excepto imatinib, y hay pocos medicamentos para el cáncer de riñón, los resultados de Sunitinib son alentadores. La publicación WO2007085188 revela un compuesto similar a Sunitinib, como se muestra en la fórmula (I) a continuación, que se puede aplicar mejor al tratamiento de los tumores anteriores. El nombre químico del compuesto es 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona. Se sabe que inhibe la proliferación tumoral y la angiogénesis, e inhibe selectivamente la actividad de la quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se puede utilizar clínicamente para el tratamiento de diversos tumores como el cáncer de riñón, el tumor del estroma gastrointestinal, el cáncer colorrectal y el tumor neuroendocrino pancreático, etc.



Dado que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una mala solubilidad en agua y es inestable en presencia de humedad, cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula en una composición farmacéutica utilizando un excipiente farmacéutico convencional, la composición resultante es difícil de disolver rápidamente y de mantener su calidad estable.

La publicación CN101007815B revela una composición que comprende 100 g de malato de famitinib, 50 g de almidón, 20 g de sacarosa (10.8%), 10 g de celulosa microcristalina, una cantidad adecuada de solución de CMC al 0.5% y 5 g de estearato de magnesio, la composición se sometió a granulación húmeda y se comprimó en 1000 comprimidos.

Resumen de la invención

5 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica con buena estabilidad y rápida disolución. El procedimiento para preparar la composición farmacéutica es simple y es más adecuado para la producción a gran escala.

10 La composición farmacéutica según la presente invención comprende un principio activo y manitol como material de relleno soluble en agua, en donde $d(0.9)$ del principio activo, determinado por medio de un Malvern Laser Particle Size Analyzer Mastersizer2000, es inferior a 100 μm . El principio activo es 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 El material de relleno soluble en agua anterior puede promover la disolución del principio activo y mantener su estabilidad. El contenido del material de relleno soluble en agua de la presente invención no es particularmente limitado. En una forma de realización preferida de la presente invención, el material de relleno soluble en agua puede estar presente en una cantidad de 20%-95%, preferiblemente 30%-90%, más preferiblemente 40%-85%, y del modo más preferible 50%-80% en peso, en relación con el peso total de la composición.

20 En la composición farmacéutica de la presente invención, la sal farmacológicamente aceptable del principio activo puede seleccionarse del grupo formado por clorhidrato, malato, bromhidrato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y etanosulfonato, preferiblemente malato. El principio activo puede estar presente en una cantidad de 3%-40%, preferiblemente 5%-30%, y del modo más preferible 10%-20% en peso, en relación con el peso total de la composición.

25 La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender al menos otro material de relleno, por ejemplo, uno o más de almidón, almidón pregelatinizado, dextrina y celulosa microcristalina, etc. El al menos otro material de relleno está presente en una cantidad de aproximadamente 5% -50% en peso, en relación con el peso total de la composición.

30 La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender un desintegrante, en donde el desintegrante es uno o varios seleccionados del grupo formado por croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y crospovidona. El desintegrante está preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 1% -20% en peso, en relación con el peso total de la composición.

35 La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender además uno o más lubricantes que facilitan el llenado de cápsulas o la formación de comprimidos. El lubricante se puede seleccionar del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y dióxido de silicio coloidal, etc. El lubricante está preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% -5% en peso, en relación con el peso total de la composición.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende o consiste en los siguientes ingredientes:

45 1) 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, en donde $d(0.9)$ de la misma es preferiblemente inferior a 60 μm , y de modo más preferible inferior a 40 μm ;

2) 30-80% en peso de manitol;

50 3) opcionalmente 5-50 % en peso de almidón pregelatinizado;

4) 1-30 % en peso de un desintegrante, en donde el desintegrante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior y crospovidona; y

55 5) 0.5-5% en peso de un lubricante, en donde el lubricante es uno o varios seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal y talco.

60 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser preparada por un procedimiento convencional en la técnica. El principio activo y el material de relleno soluble en agua se mezclan y granulan. Los gránulos de la composición farmacéutica se pueden preparar mediante un procedimiento como la granulación húmeda de alto cizallamiento, la granulación seca y la granulación húmeda de un paso, etc. Los gránulos se envasan en cápsulas para preparar cápsulas duras, o se comprimen en comprimidos. En la presente invención, los gránulos de la composición se preparan preferentemente por granulación seca, y se preparan preferentemente en cápsulas duras.

65 Cuando la distribución del tamaño de partícula del principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención cumple un cierto requisito, puede promover una disolución más rápida de la composición. El tamaño de

partícula del principio activo está determinado por un analizador láser de tamaño de partícula. Preferiblemente d(0.9) debe ser inferior a 80 µm, más preferiblemente inferior a 60 µm, y de modo más preferible inferior a 40 µm.

5 En la composición farmacéutica de la presente invención, la tasa de disolución del fármaco es buena debido a la presencia del material de relleno soluble en agua. La velocidad de disolución se determina de acuerdo con el segundo procedimiento de la regla general 0931 del volumen IV de la Edición 2015 de la Farmacopea China, utilizando agua purificada (preferiblemente 900 ml) como medio de disolución a 37±0.5°C y a una velocidad de paleta de 50 rpm. La tasa de disolución es mayor o igual al 80% en 45 minutos.

10 Por otro lado, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una buena estabilidad. El producto de degradación es menor o igual al 0.5% después de que la composición se haya colocado a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa al 75% durante 10 días, o el producto de degradación es menor o igual al 1% después de que la composición se haya colocado a una temperatura de 25°C y la humedad relativa al 90% durante 10 días.

15 Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución de las cápsulas de los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 en agua purificada.

20 La Figura 2 muestra los perfiles de disolución de las cápsulas de los Ejemplos 5 a 8 y del Ejemplo Comparativo 3 en agua purificada.

La Figura 3 muestra los perfiles de disolución de las cápsulas de los Ejemplos 9 a 11 y el Ejemplo Comparativo 4 en agua purificada.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención se sigue describiendo en detalle mediante los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

30 Ejemplos 1-4, Ejemplos comparativos 1-2

35 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona malato (en lo sucesivo denominado compuesto A), almidón pregelatinizado, lactosa, crospovidona y dióxido de silicio se mezclaron bien de acuerdo con las proporciones de prescripción de los ejemplos 1-4 que se muestran en la Tabla 1. La granulación seca fue llevada a cabo por un granulador seco, luego se agregó una cantidad de prescripción de estearato de magnesio y se mezcló bien con los gránulos. Los gránulos mezclados totales resultantes se envasaron en cápsulas para preparar las cápsulas.

40 El compuesto A, la celulosa microcristalina, la crospovidona y el dióxido de silicio se mezclaron bien con hidrofosfato de calcio o almidón pregelatinizado de acuerdo con las proporciones de prescripción de los ejemplos comparativos 1 y 2 que se muestran en la Tabla 1. La granulación seca fue llevada a cabo por medio de un granulador seco, luego se agregó una cantidad de prescripción de estearato de magnesio y se mezcló bien con los gránulos. Los gránulos mezclados totales resultantes se envasaron en cápsulas para preparar las cápsulas.

Tabla 1

Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Compuesto A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3	13.3
Celulosa microcristalina	0	0	0	0	50.3	50.3
Hidrofosfato de calcio	0	0	0	0	0	30.0

(continuación)

Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Almidón pregelatinizado	33.3	15.0	0	30.0	30.3	0
Lactosa	38.1	67.3	86.7	50.3	0	0
Crospovidona	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0
Dióxido de silicio	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Estearato de magnesio	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Total	100	100	100	100	100	100

Unidad: % en peso

Ejemplos 5-8, Ejemplo comparativo 3

5 El compuesto A, el almidón pregelatinizado, el manitol, la crospovidona y el dióxido de silicio se mezclaron bien de acuerdo con las proporciones de prescripción de los ejemplos 5-8 que se muestran en la Tabla 2. La granulación seca fue llevada a cabo por medio de un granulador seco, luego se agregó una cantidad de prescripción de estearato de magnesio y se mezcló bien con los gránulos. Los gránulos mixtos totales resultantes se envasaron en cápsulas para preparar las cápsulas de los ejemplos 5-8.

10 El compuesto A, el almidón pregelatinizado, el hidrofosfato de calcio, la crospovidona y el dióxido de silicio se mezclaron bien de acuerdo con la relación de prescripción del ejemplo comparativo 3 que se muestra en la tabla 2. La granulación seca se llevó a cabo por medio de un granulador seco, luego se agregó la cantidad de prescripción de estearato de magnesio y se mezcló bien con los gránulos. Los gránulos mezclados totales resultantes se envasaron en cápsulas para preparar las cápsulas del Ejemplo Comparativo 3.

Tabla 2

Componentes	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 3
Compuesto A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3
Hidrofosfato de calcio	0	0	0	0	50.3
Almidón pregelatinizado	33.3	15.0	0	30.0	30.0
Manitol	38.1	67.3	86.7	50.3	0
Crospovidona	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0
Dióxido de silicio	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Estearato de magnesio	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Total	100	100	100	100	100

Unidad: % en peso

20 Ejemplo experimental 1: Prueba de disolución

25 Las tasas de disolución de las cápsulas de los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 se determinaron de acuerdo con la prueba de disolución y liberación (el segundo procedimiento de la regla general 0931 del volumen IV de la Edición 2015 de la Farmacopea China). La prueba de disolución se llevó a cabo utilizando 900 ml de agua purificada como medio de disolución a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y a una velocidad de paleta de 50 rpm. Los resultados muestran que en las cápsulas de los Ejemplos 1-8 que comprenden manitol o lactosa en la formulación, especialmente en las cápsulas de los Ejemplos 5-8 que comprenden manitol, la disolución del compuesto A es rápida; mientras que en las cápsulas de los Ejemplos Comparativos 1-3 que no comprenden manitol ni lactosa, la disolución del compuesto A es lenta e incompleta.

Los perfiles de disolución se muestran en las figuras 1 y 2.

Ejemplos 9-11, Ejemplo comparativo 4

35 El compuesto A de los ejemplos 9-11 y el ejemplo comparativo 4 con diferentes tamaños de partículas que se muestran en la Tabla 3 se mezclaron bien respectivamente con almidón pregelatinizado, manitol, crospovidona y dióxido de silicio de acuerdo con la proporción de prescripción del Ejemplo 6 que se muestra en la Tabla 2. La granulación seca fue llevada a cabo por medio de un granulador seco, luego se agregó una cantidad de prescripción de estearato de magnesio y se mezcló bien con los gránulos. Los gránulos mixtos totales resultantes se envasaron en cápsulas para preparar las cápsulas de los Ejemplos 9-11 y el Ejemplo Comparativo 4.

Tabla 3

Muestras	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Distribución de tamaño de partícula d0.9 de compuesto A	128 µm	67 µm	55 µm	37 µm

5 Nota: La distribución del tamaño de partícula del compuesto A, que se muestra en la Tabla 3, está determinada por medio de un analizador láser de tamaño de partícula Malvern Mastersizer2000. El índice de refracción de las partículas es de 1.520. El inyector es Scirocco2000 (A), el modo de análisis es universal (polvo fino) y la sensibilidad es normal.

Ejemplo experimental 2: Prueba de disolución

10 Las tasas de disolución de las cápsulas de los Ejemplos 9-11 y del ejemplo comparativo 4 se determinaron de acuerdo con la prueba de disolución y liberación (el segundo procedimiento de la regla general 0931 del volumen IV de la Farmacopea China Edición 2015). La prueba de disolución se llevó a cabo utilizando 900 ml de agua purificada como medio de disolución a 37±0.5°C y a una velocidad de paleta de 50 rpm. Los resultados muestran que en las cápsulas de los ejemplos 9-11, a medida que la distribución del tamaño de partícula d0.9 del compuesto A (con la distribución del tamaño de partícula d0.9 inferior a 100 µm) se vuelve más pequeña, las tasas de disolución de las cápsulas se vuelven gradualmente más rápidas, lo que indica que cuanto menor es la distribución del tamaño de partícula d0.9 del compuesto A, más rápida es la tasa de disolución de las cápsulas; mientras que el tamaño de partícula del compuesto A del Ejemplo Comparativo 4 es superior a 100 µm, y la disolución del mismo es lenta.

20 Los perfiles de disolución se muestran en la figura 3.

Ejemplo experimental 3: Prueba de estabilidad

25 Las cápsulas de los ejemplos 4 y 6, y las cápsulas de los ejemplos comparativos 1 y 3 se colocaron respectivamente en una condición abierta a una temperatura de 25°C y humedad relativa del 75 %, y a una temperatura de 25°C y humedad relativa del 90 % durante 5 días y 10 días, luego los productos de degradación se determinaron mediante un procedimiento de HPLC. Los resultados muestran que, en un ambiente de alta humedad, las tasas de crecimiento de los productos de degradación de los Ejemplos 4 y 6 que comprenden lactosa o manitol son significativamente más bajas que las de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 que no comprenden lactosa y manitol, lo que indica que las cápsulas que comprenden lactosa o manitol son más estables en un ambiente de alta humedad. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Muestras	Producto de degradación (%) a temperatura de 25°C y humedad relativa 75%			Producto de degradación (%) a temperatura de 25°C y humedad relativa 90%		
	Estado inicial	Colocada durante 5 días	Colocada durante 10 días	Estado inicial	Colocada durante 5 días	Colocada durante 10 días
Ejemplo 4	0.16	0.20	0.39	0.16	0.64	0.91
Ejemplo 6	0.17	0.18	0.32	0.17	0.59	0.79
Ejemplo comparativo 1	0.19	0.38	0.61	0.19	0.92	1.63
Ejemplo comparativo 3	0.17	0.32	0.55	0.17	0.86	1.49

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica, que comprende 5-(2-dietilamina-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo y manitol como material de relleno soluble en agua, en donde d(0.9) del principio activo, determinado por medio de un Malvern Laser Particle Size Analyzeizer2000, es inferior a 100 µm.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el material de relleno soluble en agua está presente en una cantidad de 20%-95%, preferiblemente 30%-90%, más preferiblemente 40%-85%, y del modo más preferible 50%-80% en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la tasa de disolución de la composición es mayor o igual al 80% en 45 minutos, determinada según el segundo procedimiento de la regla general 0931 del volumen IV de la Farmacopea china Edición 2015, utilizando agua purificada como medio de disolución a 37±0.5°C y a una velocidad de paleta de 50 rpm.
- 20 4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que d(0.9) del principio activo es inferior a 80 µm, preferiblemente inferior a 60 µm, y más preferiblemente inferior a 40 µm.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un desintegrante, en donde el desintegrante es uno o varios seleccionados del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida y crospovidona; preferiblemente, el desintegrante está presente en una cantidad de 1-20% en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 30 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además al menos otro material de relleno, que es uno o varios seleccionados del grupo formado por celulosa microcristalina, hidrofosfato de calcio y almidón pregelatinizado, y preferiblemente almidón pregelatinizado.
- 35 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un lubricante, en donde el lubricante es uno o varios seleccionados del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y dióxido de silicio coloidal; preferiblemente, el lubricante está presente en una cantidad de 0.5-5% en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 40 8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal farmacológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, malato, bromhidrato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y etanosulfonato, preferiblemente malato.
- 45 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el principio activo está presente en una cantidad de 3%-40%, preferiblemente 5%-30%, y del modo más preferible 10-20% en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 50 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende los siguientes ingredientes:
- 55 1) 10-20 % en peso de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, en la que d(0.9) de la misma es preferiblemente inferior a 60 µm, y más preferiblemente inferior a 40 µm;
- 2) 30-80% en peso de manitol;
- 3) opcionalmente 5-50 % en peso de almidón pregelatinizado;
- 4) 1-30 % en peso de un desintegrante, en donde el desintegrante es uno o varios seleccionados del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón de carboximetilo sódico, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida y crospovidona; y
- 5) 0.5-5% en peso de un lubricante, en donde el lubricante es uno o varios seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal y talco.
- 60 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición es un comprimido o una cápsula.
- 65 12. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende los pasos de mezclar el principio activo con un material de relleno soluble en agua y granular la mezcla; el procedimiento de granulación es la granulación húmeda o la granulación seca.
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer de riñón, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal y tumor neuroendocrino pancreático.

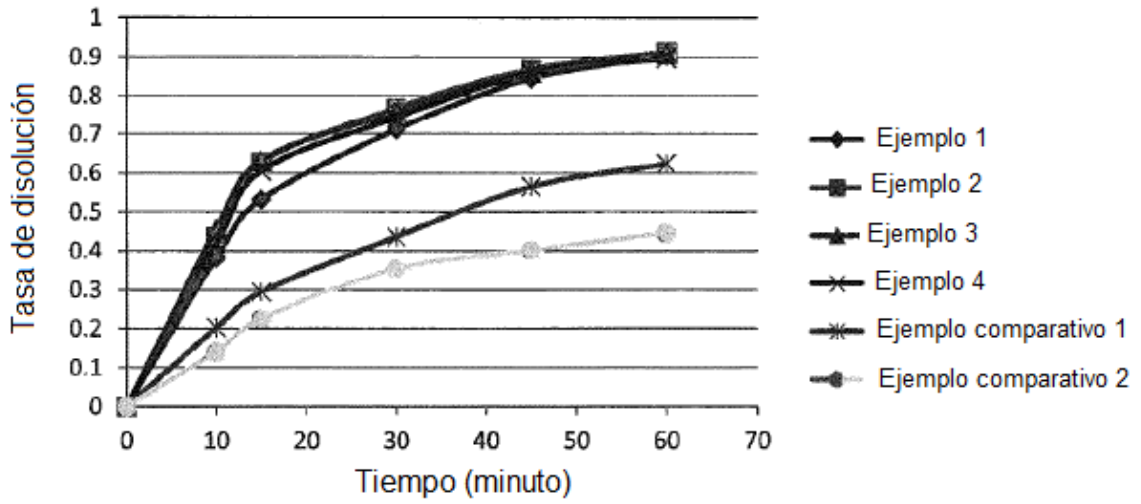


Figura 1

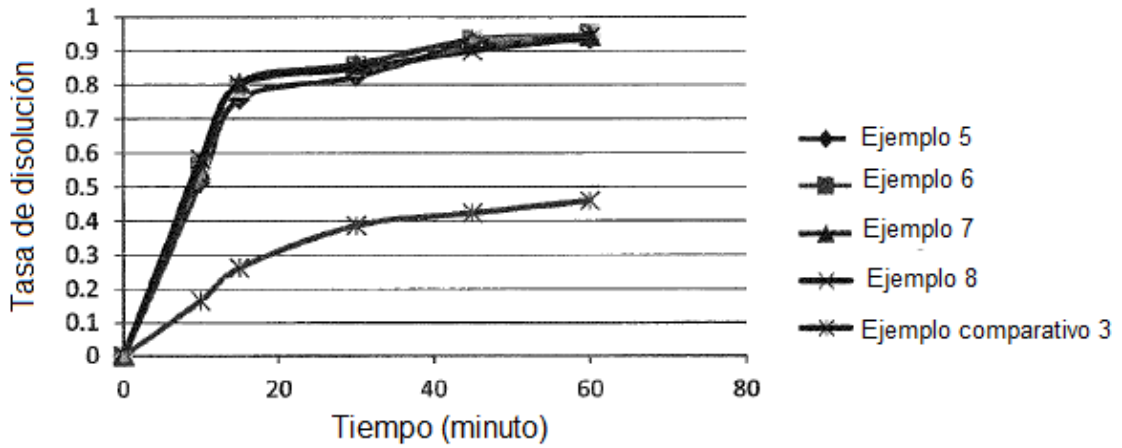


Figura 2

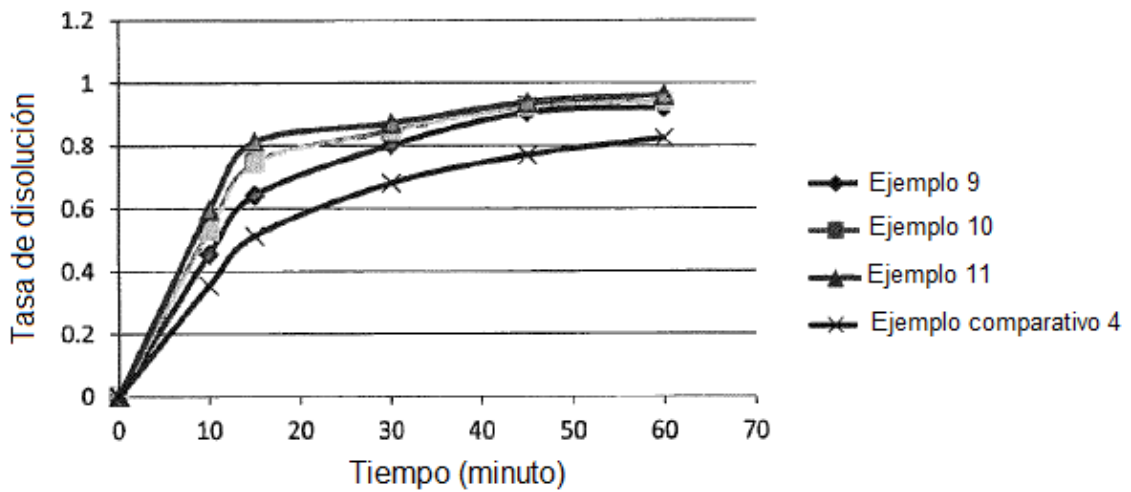


Figura 3