

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 929 554**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2015 PCT/IB2015/057523**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051374**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2015 E 15778761 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022 EP 3200772**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden alpelisib**

(30) Prioridad:

03.10.2014 US 201462059331 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**ELBAZ, FRANTZ;
KOCHHAR, CHARU;
STINGELIN, DORIS y
BOCK, MICHAELA ANNA MARIA**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 929 554 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden alpelisib

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos dispersables novedosos que comprenden el compuesto 2-Amida 1-(14-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Antecedentes de la invención

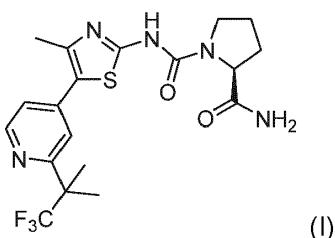
15 Las fosfatidilinositol 3-cinasas ("PI-3 cinasa" o "PI3K") comprenden una familia ampliamente expresada de lípido cinasas que actúan como transductores de señales clave corriente abajo de los receptores de la superficie celular y reguladores clave del metabolismo y la supervivencia celulares.

De las dos PI3K de Clase I, las PI3K de Clase IA son heterodímeros compuestos por una subunidad p110 catalítica (isoformas α , β , δ) asociada constitutivamente a una subunidad reguladora que puede ser p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55 γ . Estas subunidades p110 catalíticas (isoformas α , β , δ) están codificadas por tres genes (PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD) en seres humanos. La PI3K de clase 1B tiene un miembro de la familia, un heterodímero compuesto por una subunidad catalítica p110 γ asociada a una de las dos subunidades reguladoras, ya sea la p101 o la p84. Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen dominios de homología de Src (SH2) que se unen a restos de fosfotirosina en un contexto de secuencia específico en tirosina cinasas citoplasmáticas y receptoras activadas, dando como resultado la activación y la localización de las PI3K de clase IA. La clase IB, así como p110 β en algunas circunstancias, se activa directamente mediante receptores acoplados a proteína G que se unen a un repertorio diverso de ligandos peptídicos y no peptídicos (Stephens *et al.*, *Cell* 89:105 (1997)); Katso *et al.*, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). En consecuencia, los productos fosfolipídicos resultantes de PI3K de clase I se unen a receptores corriente arriba con actividades celulares corriente abajo, incluyendo la proliferación, la supervivencia, la quimiotaxis, el tráfico celular, la motilidad, el metabolismo, las respuestas inflamatorias y alérgicas, la transcripción y la traducción (Cantley *et al.*, *Cell* 64:281 (1991); Escobedo y Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl *et al.*, *Cell* 69:413 (1992)).

35 La desregulación de PI3K es una de las desregulaciones más comunes asociadas a cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons *et al.*, *Nature* 436:792 (2005); Hennessey *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)). El gen supresor de tumores PTEN, que desfosforila los fosfoinosítidos en la posición 3' del anillo de inositol y al hacerlo antagoniza la actividad de PI3K, se encuentra suprimido funcionalmente en una diversidad de tumores. Los genes para la isoforma p110 α (PIK3CA) se amplifican y se ha demostrado una mayor expresión proteína de su producto génico en varios cánceres humanos. Se han descrito mutaciones y translocaciones de p85 α que sirven para regular positivamente la expresión del complejo p85-p110 en cánceres humanos. Por último, se han descrito mutaciones somáticas de cambio de sentido en PIK3CA que activan vías de señalización corriente abajo con frecuencias significativas en una amplia variedad de cánceres humanos, incluyendo un 32 % de cánceres colorrectales, un 27 % de glioblastomas, un 25 % de cánceres gástricos, un 36 % de carcinomas hepatocelulares y un 18-40 % de cánceres de mama.

40

45 La 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)piridin-4-il]tiazol-2-il}amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico es un compuesto derivado específico de 2-carboxamida cicloaminourea que tiene como diana potencial y selectivamente la isoforma alfa (α) de la PI3K de clase IA. Este compuesto tiene la siguiente estructura química:



(en lo sucesivo en el presente documento, "Compuesto I").

50 El documento WO 2013/144249 se refiere a una pauta de tratamiento selectiva del cáncer y describe composiciones farmacéuticas y métodos. Comparte la misma filosofía que el invento en desarrollo.

55 El Compuesto I ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento con un solo agente de pacientes que tienen neoplasias malignas sólidas avanzadas que portan una alteración en el gen PIK3CA en un ensayo clínico de Fase I. A partir del 10 de marzo de 2014, de los 131 pacientes evaluables para determinar la respuesta radiológica, 15 pacientes con tumores sólidos con PIK3CA alterado tuvieron una respuesta parcial al tratamiento con Compuesto I y 68 pacientes tuvieron una

enfermedad estable, como se define por los criterios de la versión 1.0 de la guía *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos) (Therasse P. et al., "New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors", *JNCI National Cancer Inst.* (2000), 2(3): 205-216). Además, el Compuesto I ha demostrado actividad antitumoral dependiente de la dosis *in vivo* en modelos de xenoinjerto tumoral amplificado o mutante en PIK3CA, tales como cánceres de mama, de cabeza y cuello y de ovario. Actualmente, el Compuesto I se está evaluando en un ensayo clínico de Fase Ib/II en combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico (NCT01602315).

Dependiendo de la edad, el estado del paciente, el modo de administración y el tipo de enfermedad, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosis diaria eficaz de aproximadamente 1 a 6,5 mg/kg en adultos o niños. En un paciente adulto de 70 kg de peso corporal, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral a una dosificación diaria de aproximadamente 70 mg a 455 mg. El Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra actualmente por vía oral a pacientes una o dos veces al día en uno o más comprimidos sólidos tragadas por dicho paciente. Estas formas farmacéuticas proporcionan una administración eficaz de este agente, son cómodas de administrar y son estables. Sin embargo, para determinados grupos de pacientes, la administración oral de medicamentos en forma de comprimidos sólidos es indeseable o poco práctica. En particular, los niños, los pacientes de edad avanzada y los pacientes que padecen cánceres de cabeza y cuello pueden ser incapaces de tragar convenientemente dichos comprimidos. Para estos pacientes, normalmente es deseable o necesario proporcionar formas farmacéuticas alternativas o métodos alternativos para administrar un medicamento.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse en forma del comprimido dispersable novedoso de la presente invención con una alta carga de fármaco (p. ej., de aproximadamente el 35 % al 45 % en peso basándose en el peso total del comprimido) y que se dispersa en medio acuoso en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, y que produce una dispersión uniforme que puede pasar a través de un tamiz con una abertura de malla nominal de 710 µm. Este comprimido dispersable novedoso también permite que el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administre de forma conveniente y segura a pacientes con dificultades para tragar a una cantidad de dosificación diaria farmacológicamente activa de Compuesto I.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un comprimido dispersable que comprende (a) 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 35 % al 45 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (b) glicolato de almidón de sodio en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (c) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 3 % en peso basándose en el peso total del comprimido y (d) estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente el 3 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, (e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa. La presente invención también proporciona otras realizaciones como se describe en las reivindicaciones.

Descripción detallada

El comprimido dispersable puede comprender granulados que tengan una fase interna y una fase externa, en donde la fase interna comprende 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al menos un disgregante, al menos un aglutinante y, opcionalmente, cualquier excipiente adicional, en donde la fase externa comprende al menos un disgregante, al menos un lubricante y, opcionalmente, cualesquier excipientes adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional en la fase interna o la fase externa no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden administrarse a un paciente, tal como un niño o un adulto que padezca una enfermedad proliferativa (p. ej., un cáncer), (i) poniendo en contacto dicho comprimido con un líquido ingerible, (ii) permitiendo que el comprimido se disperse en el líquido ingerible para formar una mezcla dispersa, p. ej., en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, e (iii) ingiriendo la mezcla dispersa.

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden administrarse a un paciente que lo necesite (i) poniendo en contacto dicho comprimido con un líquido ingerible (ii) permitiendo que el comprimido se disperse en el líquido ingerible para formar una mezcla dispersa, p. ej., en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, y (iii) administrando dicha mezcla dispersa a dicho paciente utilizando o a través de un tubo de alimentación, preferentemente un tubo de gastrostomía (tubo de G) o tubo de PEG (gastrostomía endoscópica percutánea).

En una realización, la presente invención proporciona los comprimidos dispersables de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, preferentemente un cáncer.

La presente divulgación proporciona un comprimido dispersable que comprende (a) 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 50 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (b) al menos un disgregante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 25 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (c) al menos un aglutinante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (d) al menos un lubricante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, (e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.

Por "comprimido dispersable" se entiende un comprimido sin recubrir o con recubrimiento pelicular que se dispersa en un medio acuoso, p. ej., en agua, bebida carbonatada o zumo (p. ej., zumo de verduras), antes de la administración.

La presente invención proporciona un comprimido dispersable con alta carga de fármaco que comprende Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. La cantidad de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía de aproximadamente el 35 al 45 %, p. ej., de aproximadamente el 36 % al 41 %, en peso basándose en el peso total del comprimido dispersable.

A continuación se describen determinados términos utilizados en el presente documento. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que les adjudica habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Las siguientes definiciones generales se aplicarán en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa:

Las expresiones "que comprende" e "que incluye" se utilizan en el presente documento en su sentido abierto y no limitante a menos que se indique otra cosa.

Se debe interpretar que los términos "un", "una", "el", "la" y referencias similares que se utilizan en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Cuando se utiliza la forma del plural para compuestos, sales y similares, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal o similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se define en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, excipientes, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de un sujeto, p. ej., un mamífero o ser humano, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "dosificación diaria" se refiere a la cantidad de dosificación total del agente terapéutico administrado a un paciente específico en un solo día o período de veinticuatro horas cualquiera.

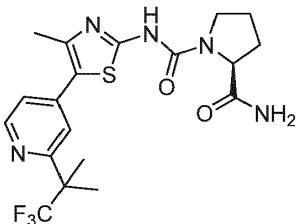
La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se utiliza en el presente documento para referirse a una cantidad suficiente para reducir al menos el 15 por ciento, preferentemente al menos el 50 por ciento, más preferentemente al menos el 90 por ciento y mucho más preferentemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, la función y la respuesta del sujeto que lo necesite. Como alternativa, una cantidad eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable sobre los signos y síntomas clínicamente observables basales de una enfermedad.

La expresión "composición farmacéutica" se define en el presente documento para referirse a una mezcla o solución que contiene al menos un principio activo que ha de administrarse a un sujeto, p. ej., un mamífero o ser humano, para prevenir o tratar una enfermedad o afección particular que afecta al sujeto.

Por "fase interna" se entiende la fase de granulado o núcleo que incluye el principio activo 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al menos un disgregante, al menos un aglutinante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. También se conoce como la fase interna.

Por "fase externa" se entiende al menos un disgregante, al menos un lubricante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que se añaden a la fase interna (granulados). También se conoce como la fase externa.

- 5 Por "peso total del comprimido dispersable" se entiende el peso de un comprimido que es la fase interna y externa. El término "aproximadamente" o "alrededor de" tendrá el significado de dentro del 10 %, más preferentemente dentro del 5 %, de un valor o intervalo dado.
- 10 El término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.
- 15 La presente divulgación se refiere a un comprimido dispersable que comprende (a) 2-Amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-ethyl)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 50 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (b) al menos un disgregante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 25 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (c) al menos un aglutinante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (d) al menos un lubricante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, (e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.
- 20 Preferentemente, el comprimido dispersable puede comprender granulados que tengan una fase interna y una fase externa, en donde la fase interna comprende 2-Amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-ethyl)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al menos un disgregante, al menos un aglutinante y, opcionalmente, cualquier excipiente adicional, en donde la fase externa comprende al menos un disgregante y, opcionalmente, cualesquier excipientes adicionales.
- 25 La 2-amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)piridin-4-il]tiazol-2-il}amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("Compuesto I") es un compuesto derivado específico de 2-carboxamida cicloaminourea que tiene como diana potencial y selectivamente la isoforma alfa (α) de la PI3K de clase IA y que tiene la siguiente estructura química:



(I)

30 El Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la Solicitud PCT N.º WO2010/029082 y se han descrito métodos para su preparación, por ejemplo, en el Ejemplo 15 de la misma. Preferentemente, el Compuesto I está en forma de base libre.

40 El compuesto I puede administrarse por vía oral a una dosis diaria eficaz de aproximadamente 1 a 6,5 mg/kg en seres humanos adultos o niños. El compuesto I puede administrarse por vía oral a un adulto humano de 70 kg de peso corporal a una dosificación diaria de aproximadamente 70 mg a 455 mg, por ejemplo, de aproximadamente 200 a 400 mg, o de aproximadamente 240 mg a 400 mg, o de aproximadamente 300 mg a 400 mg, o de aproximadamente 350 mg a 400 mg, en una sola dosis o en dosis divididas hasta cuatro veces al día. Preferentemente, el Compuesto I se administra a un adulto humano de 70 kg de peso corporal a una dosificación diaria de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg.

45 La presente invención se refiere a un comprimido dispersable con alta carga de fármaco que comprende Compuesto I como principio activo. La cantidad de Compuesto I varía de aproximadamente el 35 al 45 %, p. ej., de aproximadamente el 36 % al 41 %, en peso basándose en el peso total del comprimido dispersable.

50 Los disgregantes adecuados para los comprimidos dispersables incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio, croscarmelosa de calcio, polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., disponible en el mercado con los nombres comerciales Crospovidone® o Polyplasdone® o Kollidone®CL), ácido algínico reticulado, alginato de sodio, alginato de potasio, goma gelán, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa de sodio, glicina y cualquier combinación de los mismos. Puede

utilizarse glicolato de almidón de sodio o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Pueden utilizarse tanto glicolato de almidón de sodio como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

En los comprimidos dispersables de la presente divulgación, el disgregante está presente en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 25 %, preferentemente de aproximadamente el 2 % al 12 %, p. ej., de aproximadamente el 5 % al 12 %, p. ej., de aproximadamente el 5 al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

Los comprimidos dispersables de la presente invención comprenden el disgregante glicolato de almidón de sodio que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 5 % al 10 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

De acuerdo con la presente divulgación, el disgregante también puede ser una mezcla de glicolato de almidón de sodio que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 5 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 2 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

También se divulga un disgregante que consiste en glicolato de almidón de sodio que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 5 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 2 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

Los aglutinantes adecuados para los comprimidos dispersables de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón 1500, goma guar, goma de xantano, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y cualquier combinación de los mismos.

En los comprimidos dispersables de la presente divulgación, el aglutinante está presente en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 %, preferentemente de aproximadamente el 1 % al 10 %, p. ej., de aproximadamente el 2 % al 5 %, p. ej., de aproximadamente el 1 % al 3 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

Los comprimidos dispersables de la presente invención comprenden el aglutinante hidroxipropilcelulosa de baja sustitución que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 3 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

Los lubricantes adecuados para los comprimidos dispersables de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, estearato de calcio, estearato de aluminio, PEG 4000-8000, talco, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo (p. ej., disponible en el mercado de Gattefosse con la marca comercial Compritol® 888 ATO), éster gliceril palmito-esteárico (p. ej., disponible en el mercado de Gattefosse con la marca comercial Precerol®), aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de ricino y cualquier combinación de los mismos.

Los comprimidos dispersables de la presente invención comprenden el lubricante estearilfumarato de sodio que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 3 % al 5 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

El comprimido dispersable de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse adicionalmente en la presente invención incluyen, pero sin limitación, uno o más diluyentes, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato de fosfato de calcio dibásico; sustancias de deslizamiento; tensioactivos; agente de enmascaramiento del sabor, a condición de que el agente de enmascaramiento del sabor no sea sucralosa, o cualquier combinación de los mismos.

Preferentemente, el comprimido dispersable de la presente invención comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un diluyente, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato de fosfato de calcio dibásico. Los diluyentes adecuados para los comprimidos dispersables de la presente invención incluyen, pero sin limitación, manitol (incluyendo los polimorfos alfa, beta y delta), sorbitol, maltodextrina, lactosa (p. ej., monohidrato de lactosa), celulosa microcristalina, maltitol, xilitol, almidón (p. ej., maíz o arroz) o cualquier combinación de los mismos.

Un diluyente preferido es manitol o celulosa microcristalina, o una mezcla de manitol y celulosa microcristalina. Más preferentemente, el diluyente es el polimero delta de manitol y/o celulosa microcristalina.

La cantidad total de diluyente puede estar en el intervalo de aproximadamente el 20 % al 70 %, en particular, p. ej., de aproximadamente el 30 % al 60 %, p. ej., de aproximadamente el 35 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 45 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 45 % al 50 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

En una realización, el comprimido dispersable de la presente invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un diluyente, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

- 5 En una realización, el diluyente es manitol o celulosa microcristalina. En una realización preferida, el diluyente es manitol y celulosa microcristalina. En una realización preferida, el diluyente es el polimorfo delta de manitol y/o celulosa microcristalina.
- 10 En una realización, el comprimido comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un diluyente, en donde el diluyente está presente en una cantidad total en el intervalo de aproximadamente el 30 % al 60 %, p. ej., de aproximadamente el 35 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 45 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 50 % al 55 %, en peso basándose en el peso total del comprimido, y en donde dicho diluyente es manitol y celulosa microcristalina.
- 15 En una realización, el comprimido comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un diluyente, en donde el diluyente está presente en una cantidad total en el intervalo de aproximadamente el 30 % al 60 %, p. ej., de aproximadamente el 35 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 45 % al 55 %, p. ej., de aproximadamente el 50 % al 55 %, en peso basándose en el peso total del comprimido, y en donde dicho diluyente es manitol presente en una cantidad total en el intervalo de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y la celulosa microcristalina presente en una cantidad total en el intervalo de aproximadamente el 25 % al 35 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

20 El comprimido dispersable de la presente invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es una sustancia de deslizamiento. Las sustancias de deslizamiento adecuadas para los comprimidos dispersables de la presente invención incluyen, pero sin limitación, sílice, sílice coloidal (p. ej., sílice coloidal anhidra), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y cualquier combinación de los mismos.

25 La cantidad total de sustancia de deslizamiento puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % al 6 %, en particular, de aproximadamente el 0,1 % al 4 %, p. ej., de aproximadamente el 0,1 % al 2,5 %, p. ej., de aproximadamente el 0,1 al 1,0 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

30 En una realización, el comprimido dispersable de la presente invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es una sustancia de deslizamiento.

35 En una realización, el comprimido comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es una sustancia de deslizamiento, en donde la cantidad total de sustancia de deslizamiento puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % al 6 %, en particular, de aproximadamente el 0,1 % al 4 %, p. ej., de aproximadamente el 0,1 % al 2,5 %, p. ej., de aproximadamente el 0,1 al 1,0 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

40 En una realización, el comprimido dispersable de la presente invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados para los comprimidos dispersables de la presente invención incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, sales de amonio cuaternario, polisorbatos, ésteres de sorbitano, poloxámero, succinato de polietilenglicol de vitamina E, palmitato de sacarosa, docusato de sodio, lecitina y cualquier combinación de los mismos.

45 La cantidad total de tensioactivo puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % al 4 %, en particular, de aproximadamente el 0,05 % al 2,0 %, p. ej., de aproximadamente el 0,05 % al 1,0 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

50 En una realización, el comprimido dispersable de la presente invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un tensioactivo.

55 En una realización, el comprimido dispersable de la presente invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un tensioactivo, en donde la cantidad total de tensioactivo puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % al 4 %, en particular, de aproximadamente el 0,05 % al 2,0 %. p. ej., de aproximadamente el 0,05 % al 1,0 %, en peso basándose en el peso total del comprimido.

60 El comprimido dispersable de la presente invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que es un agente de enmascaramiento del sabor, a condición de que el agente farmacéutico adicional no sea sucralosa. Un agente de enmascaramiento del sabor puede ser un edulcorante, un agente aromatizante o una combinación de los mismos.

65 Un edulcorante puede ser un azúcar o un sustituto de azúcar seleccionado de lactosa, manitol, sacarosa, glucosa, taumatina, neotamo, tagatosa, acesulfamo de potasio, sacarina de sodio, aspartamo, trehalosa, sacarina o una combinación de los mismos.

Un agente aromatizante es una sustancia capaz de potenciar el sabor o el aroma de una composición. Los agentes aromatizantes adecuados pueden seleccionarse de libros de referencia convencionales, por ejemplo, *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*, 3^a edición (1995). Los agentes aromatizantes adecuados para el comprimido dispersable de la presente invención incluyen, pero sin limitación, (i.) aromas naturales, que pueden simularse con agentes naturales o sintéticos o combinaciones de los mismos, tales como almendra, anís, manzana, albaricoque, bergamota, mora, grosella negra, arándano, cacao, caramel, cereza, canela, arándano rojo, eucalipto, higo, jengibre, uva, limón, regaliz, lima, malta, melaza, nuez moscada, melocotón, pera, menta, piña, frambuesa, rosa, hierbabuena, fresa, mandarina, té, vainilla, gaulteria, etc. y (ii) aromas sintéticos, tales como aroma a tutti-frutti o chicle. Los agentes aromatizantes pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más.

Un experto en la materia puede seleccionar y utilizar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención teniendo en cuenta las propiedades particulares deseadas del comprimido dispersable basándose en la presente descripción y la experiencia y el conocimiento de un experto en la materia. Además, un experto en la materia puede seleccionar las cantidades absolutas de cada excipiente farmacéuticamente aceptable y las cantidades con respecto a otros excipientes en el comprimido dispersable de la presente invención, teniendo en cuenta las propiedades particulares deseadas del comprimido dispersable basándose en la presente descripción y la experiencia y el conocimiento de un experto en la materia.

Se apreciará que cualquier excipiente dado puede tener más de una función, p. ej., como disgregante, lubricante, aglutinante, diluyente, sustancia de deslizamiento y/o tensioactivo. Por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución puede actuar como disgregante y como aglutinante.

El comprimido dispersable de la presente invención puede estar sin recubrir o tener recubrimiento pelicular. Se conocen y hay disponibles en el mercado recubrimientos peliculares adecuados, o se pueden fabricarse mediante métodos conocidos. Normalmente, los materiales de recubrimiento pelicular son polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa o similares. Los ingredientes de la composición de recubrimiento pelicular pueden incluir plastificantes en cantidades convencionales, así como opacificantes y colorantes. Normalmente, un material de recubrimiento pelicular se aplica en una cantidad de manera que proporciona un recubrimiento pelicular que varía de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 6 % en peso del comprimido total. Pueden utilizarse mezclas secas tales como las mezclas Sepifilm u Opadry preparadas por Colorcon Corp. Estos productos son premezclas secas preparadas individualmente de polímeros formadores de película, opacificantes, colorantes y plastificantes que se procesan adicionalmente para obtener suspensiones acuosas de recubrimiento pelicular.

El recubrimiento pelicular puede aplicarse mediante técnicas convencionales en una cubeta de recubrimiento adecuada o en un aparato de lecho fluido utilizando agua y/o disolventes orgánicos convencionales (p. ej., alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico), cetonas (acetona), etc.

Preferentemente, el comprimido dispersable de la presente invención está sin recubrir.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un comprimido dispersable que comprende granulados que tienen una fase interna y una fase externa, en donde la fase interna comprende 2-Amida 1-(14-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-pirrolidina-1,2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al menos un disgregante glicolato de almidón de sodio, al menos un aglutinante hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y, opcionalmente, cualesquier excipientes adicionales, en donde la fase externa comprende al menos un disgregante glicolato de almidón de sodio, al menos un lubricante estearilfumarato de sodio y, opcionalmente, cualesquier excipientes adicionales, y en donde el comprimido dispersable comprende (a) 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 35 % al 45 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (b) glicolato de almidón de sodio en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (c) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 3 % en peso basándose en el peso total del comprimido y (d) estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente el 3 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, (e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional en la fase interna o externa no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.

De acuerdo con la presente invención, los comprimidos dispersables de la presente invención muestran una disgregación rápida en un medio acuoso tal como agua, bebida carbonatada o zumo (p. ej., zumo de frutas o verduras). La disgregación rápida puede observarse en pruebas patrones conocidas por los expertos en la materia. El tiempo de disgregación se mide preferentemente de acuerdo con la prueba patrón para comprimidos dispersables descrita en la Farmacopea Europea, octava edición, Suplemento 8.2, página 811 (enero de 2014) en combinación con la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, página 285-287, Sección 2.9.1 (enero de 2014). Por "tiempo de disgregación" se entiende el tiempo que necesita el comprimido dispersable para disgregarse en agua a temperatura ambiente en un dispositivo de

tiempo de disgregación. Esta prueba de la Farmacopea Europea (enero de 2014) examina el tiempo de disgregación de los comprimidos en agua a 15 a 25 °C.

La velocidad y finalización de la disgregación pueden observarse visualmente. Se considera que se ha conseguido la disgregación cuando no quedan residuos en la criba del aparato de prueba o, si quedan residuos en la criba del aparato de prueba, consisten en una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable, o solo permanecen en la criba fragmentos del recubrimiento insoluble.

Los comprimidos de la presente invención tienen preferentemente un tiempo de disgregación de 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, cuando se miden de acuerdo con el ensayo anterior en agua a una temperatura de 15 a 25 °C. Más preferentemente, el tiempo de disgregación es de 90 segundos o menos.

Preferentemente, los comprimidos dispersables de la presente invención producen una dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una abertura de malla nominal de 710 µm después de que dichos comprimidos se dispersen totalmente en un medio acuoso tal como agua, bebida carbonatada o zumo (p. ej., zumo de frutas o verduras). Esta finura de dispersión puede medirse de acuerdo con la prueba patrón para comprimidos dispersables descrita en la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, página 811 (enero de 2014).

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden dispersarse en líquido ingerible, incluyendo, pero sin limitación, agua, bebida carbonatada y zumos (p. ej., zumo de frutas o zumo de verduras), antes de la administración al sujeto. Preferentemente, el líquido ingerible es agua. El comprimido dispersado resultante puede administrarse a un sujeto o paciente por ingestión oral o por administración a través de un tubo de alimentación, preferentemente un tubo de gastrostomía (tubo de G) o tubo de PEG (gastrostomía endoscópica percutánea).

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden administrarse a un paciente, tal como un niño o un adulto que padezca una enfermedad proliferativa (p. ej., un cáncer), (i) poniendo en contacto dicho comprimido con un líquido ingerible, (ii) permitiendo que el comprimido se disperse en el líquido ingerible para formar una mezcla dispersa, p. ej., en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, e (iii) ingiriendo la mezcla dispersa.

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden administrarse a un paciente que lo necesite (i) poniendo en contacto dicho comprimido con un líquido ingerible (ii) permitiendo que el comprimido se disperse en el líquido ingerible para formar una mezcla dispersa, p. ej., en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, y (iii) administrando dicha mezcla dispersa a dicho paciente utilizando o a través de un tubo de alimentación, preferentemente un tubo de gastrostomía (tubo de G) o tubo de PEG (gastrostomía endoscópica percutánea).

Los comprimidos dispersables de la presente invención pueden dispersarse, p. ej., en 20 a 50 ml de agua con agitación.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto sorprendentemente que estos comprimidos dispersables que tienen una alta carga de fármaco (p. ej., de aproximadamente el 5 % al 50 %, preferentemente de aproximadamente el 35 % al 45 %, en peso basándose en el peso total del comprimido) de Compuesto I y que tiene dispersabilidad en medio acuoso, tal como agua, bebida carbonatada o zumo (p. ej., zumo de frutas o verduras), en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos, pueden obtenerse por granulación en húmedo seguida de métodos de compresión.

Normalmente, no se prefiere la granulación en húmedo para preparar comprimidos dispersables. La granulación en húmedo aumenta la cohesión de las partículas del principio activo y aumenta el tiempo de disgregación del comprimido final, lo que no está de acuerdo con el cumplimiento del paciente o la *Farmacopea Europea*, que solicita un tiempo de disgregación de 3 minutos o menos para un comprimido dispersable. Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso específico de Compuesto I con un disgregante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 25 % en peso basándose en el peso total del comprimido, un aglutinante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y un lubricante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 15 %, en peso basándose en el peso total del comprimido, produce una composición estable con alta carga de fármaco (p. ej., de aproximadamente el 5 % al 50 %, preferentemente de aproximadamente el 35 % al 45 %, en peso basándose en el peso total del comprimido) y que se dispersa en medio acuoso en 5 minutos o menos, preferentemente 3 minutos o menos. Además, se ha descubierto sorprendentemente que el Compuesto I debe prepararse como un comprimido dispersable que no incluye fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa para conseguir las propiedades físicas y químicas anteriores y una estabilidad adecuada.

También se divulga un proceso para producir un comprimido dispersable de la presente invención, que comprende

(a) formar un granulado que tiene una fase interna y una fase externa mediante

1. (i.) la granulación en húmedo de una fase interna que comprende 2-Amida 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etyl)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 50 % en peso basándose en el peso total del comprimido, al menos un disgregante en una cantidad total de

aproximadamente el 1 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido, al menos un aglutinante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales;

5

2. (ii.) la adición de al menos un disgregante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la fase interna formada en la etapa (a)(i.) y mezcla; y

10

3. (iii.) la adición de al menos un lubricante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido a la mezcla formada en la etapa (a)(ii.) y mezcla; y

(b) formar el comprimido dispersable comprimiendo la mezcla obtenida en la etapa (a)(iii.).

15

a condición de que cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adicional de acuerdo con la etapa (a)(i.) o (a)(ii.) no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa. Se entiende que las etapas (a)(ii) y (a)(iii) forman la fase externa del granulado.

20

Opcionalmente, puede aplicarse recubrimiento pelicular al comprimido. El proceso puede comprender además la etapa de aplicar un recubrimiento pelicular al comprimido.

25

Los procedimientos que pueden utilizarse pueden ser convencionales o conocidos en la técnica o basados en dichos procedimientos, p. ej., aquellos descritos en L. Lachman *et al.* *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3a Ed., 1986; H. Sucker *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers, *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 4a Ed. (Springer Verlag, 1971) y *Remington's pharmaceutical Sciences*, 13a Ed. (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

30

El proceso descrito anteriormente puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en la etapa (a)(i.) que es un diluyente, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico o dihidrato de fosfato de calcio dibásico. Preferentemente, dicho diluyente es manitol o celulosa microcristalina. Más preferentemente, el diluyente es manitol o celulosa microcristalina.

35

El proceso descrito anteriormente puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en la etapa (a)(ii.) que es un diluyente, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico o dihidrato de fosfato de calcio dibásico. Preferentemente, dicho diluyente es manitol o celulosa microcristalina. Más preferentemente, el diluyente es manitol y celulosa microcristalina.

40

El proceso descrito anteriormente puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en la etapa (a)(i.) y la etapa (a)(ii.) que es un diluyente, a condición de que el diluyente no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhídrico o dihidrato de fosfato de calcio dibásico. Preferentemente, dicho diluyente es manitol o celulosa microcristalina. Preferentemente, el diluyente es manitol y celulosa microcristalina. Más preferentemente, el diluyente en la etapa (a)(i.) es manitol y celulosa microcristalina y el diluyente en la etapa (a)(ii.) es celulosa microcristalina.

45

El diluyente en la etapa (a)(i.) puede ser manitol que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido, y el diluyente en la etapa (a)(ii.) es celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

50

También se divulga un proceso para producir un comprimido dispersable, que comprende

(a) formar un granulado que tiene una fase interna y una fase externa mediante

55

1. (i.) la granulación en húmedo de una fase interna que comprende 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etyl)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 50 % en peso basándose en el peso total del comprimido, glicolato de almidón de sodio en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 7 % en peso basándose en el peso total del comprimido, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido y al menos un diluyente;

60

2. (ii.) la adición de glicolato de almidón de sodio en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido y al menos un diluyente a la fase interna formada en la etapa (a)(i.) y mezcla; y

65

3. (iii.) la adición de estearilfumarato de sodio en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 7 % en peso basándose en el peso total del comprimido a la mezcla formada en la etapa (a)(ii.) y mezcla; y

5 (b) formar el comprimido dispersable comprimiendo la mezcla obtenida en la etapa (a)(iii.), a condición de que el diluyente de acuerdo con la etapa (a)(i.) o (a)(ii.) no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

Preferentemente, el diluyente en la etapa (a)(i.) es manitol y celulosa microcristalina y el diluyente en la etapa (a)(ii.) es celulosa microcristalina.

10 En una realización, el diluyente en la etapa (a)(i.) es manitol que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido, y el diluyente en la etapa (a)(ii.) es celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

15 El proceso puede comprender además la etapa de aplicar un recubrimiento pelicular al comprimido.

20 Se divulga un proceso para producir un comprimido dispersable que comprende

(a) formar un granulado que tiene una fase interna y una fase externa mediante

25 1. (i.) la mezcla de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 50 % en peso basándose en el peso total del comprimido, al menos un desintegrante en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en un granulador de alta cizalla,

30 2. (ii.) la adición de una solución que comprende al menos un aglutinante a la mezcla de la etapa (a)(i.), sometiendo la mezcla a humectación y amasado en un granulador de alta cizalla, en donde el aglutinante se añade a la mezcla de la etapa (a)(i.) en una cantidad total de aproximadamente el 1 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido

35 3. (iii.) el tamizaje en húmedo de dicha mezcla de la etapa (a)(ii.) en un molino de cribado,

40 4. (iv.) el secado de la mezcla resultante de la etapa (a)(iii) en un secador de lecho fluido,

45 5. (v.) el cribado de la mezcla seca resultante de la etapa (a)(iv.) en un molino de cribado con barra oscilante,

6. (vi.) la adición de excipientes tamizados que comprenden al menos un desintegrante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido, al menos un lubricante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 7 % en peso basándose en el peso total del comprimido y, opcionalmente, cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la mezcla resultante de la etapa (v.) y mezcla en una mezcla de difusión (volteo), y

(b) formar comprimidos de la mezcla de la etapa (vi.) por compresión utilizando una prensa de formación de comprimidos convencional, preferentemente una prensa de formación de comprimidos rotativa,

50 a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional de acuerdo con las etapas (a)(i.), (a)(vi.) no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.

55 La etapa (a)(i.) puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que es un diluyente que consiste en manitol que está presente en una cantidad total de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido y celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % al 20 % en peso basándose en el peso total del comprimido, y la etapa (a)(i.) comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que es el diluyente celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % al 15 % en peso basándose en el peso total del comprimido.

60 El comprimido dispersable puede fabricarse u obtenerse mediante el proceso descrito anteriormente. Preferentemente, el comprimido dispersable está sin recubrir.

La estabilidad física y química puede probarse de manera convencional, p. ej., los comprimidos dispersables se pueden probar tal cual mediante la medición de la disolución, la friabilidad, el tiempo de desintegración, el ensayo de productos de

degradación del Compuesto I, el aspecto y/o la microscopía, p. ej., después del almacenamiento a temperatura ambiente, es decir, 25 °C, y/o el almacenamiento a 40 °C.

5 Los comprimidos dispersables pueden variar en forma y ser, por ejemplo, redondos, ovalados, oblongos, cilíndricos o de cualquier otra forma adecuada. Preferentemente, los comprimidos dispersables obtenidos mediante el proceso descrito anteriormente son de forma redonda. Los bordes de los comprimidos dispersables pueden estar biselados o redondeados. Más preferentemente, los comprimidos dispersables tienen forma redonda u ovalada con bordes biselados. Los comprimidos dispersables pueden estar ranurados, estampados o grabados.

10 Los comprimidos dispersables son preferentemente de forma redonda u ovalada, estampados y con bordes biselados.

15 Los comprimidos dispersables pueden colorearse y/o marcarse para transmitir un aspecto individual y hacerlos reconocibles al instante. El uso de colorantes puede servir para potenciar el aspecto, así como para identificar los comprimidos dispersables. Los colorantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas incluyen normalmente carotenoides, óxidos de hierro o clorofila. Los comprimidos dispersables pueden marcarse utilizando un código de impresión.

20 La dureza, o resistencia al aplastamiento, de los comprimidos de acuerdo con la presente invención puede determinarse mediante pruebas patrón. Puede utilizarse un dispositivo tal como un dispositivo de prueba de comprimidos Kraemer® 3S. Esta prueba determina la resistencia al aplastamiento de los comprimidos, medida por la fuerza necesaria para romperlos mediante aplastamiento.

25 La dureza de los comprimidos de la presente invención varía de acuerdo con el peso y el diámetro de los comprimidos y la fuerza de compresión. Para un comprimido que comprende aproximadamente 50 mg de Compuesto I como principio activo, que tiene un diámetro de aproximadamente 7 mm, la dureza es preferentemente de aproximadamente 25 N a 75 N, preferentemente de aproximadamente 35 N a 65 N, mucho más preferentemente aproximadamente 50 N, y puede conseguirse aplicando una fuerza de compresión de aproximadamente 5 a 11 kN. Para un comprimido que comprende aproximadamente el 200 mg de Compuesto I como principio activo, que tiene un diámetro de aproximadamente el 6,3 mm, la dureza es preferentemente de aproximadamente 120 N a 180 N, preferentemente de aproximadamente 130 N a 170 N,

30 mucho más preferentemente aproximadamente 150 N y puede conseguirse aplicando una fuerza de compresión de aproximadamente 12 a 20 kN. Para otros pesos y diámetros de comprimidos, la dureza preferida varía.

35 Por lo tanto, las propiedades ventajosas de los comprimidos dispersables de la presente invención pueden demostrarse por la dureza y los tiempos de disagregación de dichos comprimidos. En consecuencia, en una realización preferida, la presente invención comprende un comprimido dispersable como se ha definido anteriormente que comprende 50 mg de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se comprime utilizando una fuerza de 5 a 11 kN con una matriz de 7 mm de diámetro y punzones redondos convencionales, tiene una dureza de 25 a 75 N y un tiempo de disagregación de 3 minutos o menos. En consecuencia, en una realización preferida, la presente invención comprende un comprimido dispersable como se ha definido anteriormente que comprende 200 mg de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se comprime utilizando una fuerza de 12 a 20 kN con una matriz de 16,0 x 6,3 mm de diámetro y punzones ovaloides convencionales, tiene una dureza de 120 a 180 N y un tiempo de disagregación de 3 minutos o menos.

40 Las declaraciones anteriores de la presente invención definen el comprimido dispersable en términos de las propiedades de un comprimido particular fabricado a partir de la composición farmacéutica descrita. Sin embargo, está claro que la invención no se limita de ningún modo a comprimidos que tengan un peso, diámetro o dureza de este tipo, o solo a un proceso de producción que implique el uso de una fuerza de compresión de este tipo. Como se ha analizado, la definición se proporciona más bien para aclarar que las propiedades intrínsecas ventajosas del comprimido formado incluyen un tiempo de disagregación rápido en combinación con un buen grado de dureza.

50 50 Los comprimidos dispersables de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, preferentemente un cáncer.

55 Los comprimidos dispersables de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de cánceres incluyendo, por ejemplo, sarcoma, cánceres del pulmón, bronquios, próstata, mama (incluyendo los cánceres de mama esporádicos y los que padecen la enfermedad de Cowden), páncreas, gastrointestinal, de colon, del recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, de tiroides, hígado, conducto biliar intrahepático, hepatocelular, de la glándula suprarrenal, estómago, gástrico, glioma, glioblastoma, endometrio, melanoma, de riñón, pelvis renal, vejiga, cuerpo uterino, cuello uterino, vagina, ovario, mieloma múltiple, de esófago, una leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, de cerebro, cavidad bucal y faringe, laringe, intestino delgado, linfoma no Hodgkin, melanoma, adenoma veloso de colon, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, de cabeza y cuello, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide y enfermedad de Waldenstroem. Preferentemente, los comprimidos dispersables de la presente invención se utilizan para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Las enfermedades proliferativas mediadas por la subunidad alfa de PI3K pueden incluir aquellas que muestran sobreepresión o amplificación de PI3K alfa, mutación somática de PIK3CA o mutaciones de la estirpe germinal o mutación somática de PTEN o mutaciones y translocación de p85α que sirven para regular positivamente el complejo p85-p110. En una realización preferida, el cáncer es un tumor y/o crecimiento canceroso mediado por la isoforma alfa de PI3K.

En una realización, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado de un cáncer del pulmón, de bronquio, de próstata, de mama (incluyendo los cánceres de mama esporádicos y los que padecen la enfermedad de Cowden), de colon, de recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, de páncreas, gastrointestinal, hepatocelular, de estómago, gástrico, de ovario, carcinoma de células escamosas, y de cabeza y cuello.

En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es un cáncer de cabeza y cuello.

15 En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer de mama.

En una realización preferida, los comprimidos dispersables de la presente invención son para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, preferentemente un cáncer.

20 Además, el comprimido dispersable para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa se caracteriza porque el método comprende administrar a un paciente que lo necesite uno o más comprimidos dispersables de la presente invención que juntos comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, un sujeto o paciente que necesite dichos comprimidos dispersables de la presente invención son aquellos sujetos o pacientes que padecen un trastorno proliferativo, preferentemente un cáncer.

25 La actividad y características de los comprimidos dispersables de la presente invención pueden indicarse en ensayos clínicos convencionales y/o ensayos en animales.

30 Dependiendo de la edad, el estado del paciente, el modo de administración y el tipo de enfermedad, el Compuesto I se administra por vía oral a una dosis diaria eficaz de aproximadamente 1 a 6,5 mg/kg en adultos o niños. En un paciente adulto de 70 kg de peso corporal, el Compuesto I se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 70 mg a 455 mg. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, la combinación de fármacos con uno o más fármacos activos, el tipo y la gravedad de la enfermedad. Con los contenidos de la presente invención, un experto en la materia tendrá la experiencia y la habilidad para seleccionar el tratamiento de nivel de dosis apropiado de un paciente específico.

35 Un envase de medicamento puede comprender los comprimidos dispersables y las instrucciones impresas que indican la administración por vía oral de uno o más comprimidos dispersables de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Ejemplo 1: Formulación de comprimidos dispersables (comprimidos dispersables de 50 mg con un tiempo de disgregación inferior a 3 minutos)

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Fase Interna	Compuesto I	39,4	50,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	18,1	23,00
	Manitol (Manitol delta)	18,1	23,00
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	2,4	3,00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,4	3,00
Fase Externa	Celulosa microcristalina (MCC PH102)	12,5	15,86
	Estearilfumarato de sodio	4,0	5,08
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	3,2	4,06

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
	Peso total del núcleo (mg)		127,00

El comprimido se prepara formando un granulado que tiene una fase interna y una externa mediante (i) la granulación en húmedo de una fase interna que comprende 50,00 mg de Compuesto I, 23,00 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH101), 23,00 mg de manitol, 3,0 mg de glicolato de almidón de sodio y 3,00 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y después (ii) la formación de la fase externa combinando la mezcla resultante con 4,06 mg de glicolato de almidón de sodio tamizados y 15,86 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH102) y después mediante la combinación de la mezcla resultante con 5,08 mg de estearilfumarato de sodio tamizados.

El comprimido se obtiene mediante la formación de comprimidos de la mezcla obtenida en la etapa (ii) anterior. La composición obtenida en la etapa (ii) anterior se comprime con una prensa de comprimidos rotativa Fette® 102i que utiliza una fuerza de compresión de aproximadamente 5 a 11 kN (preferentemente aproximadamente 8 kN) con una matriz de 7 mm de diámetro y punzones redondos convencionales.

El comprimido resultante tiene las siguientes propiedades:

15

Prueba	Especificación de liberación
Aspecto del comprimido	Diámetro de 7 mm, redondo, plano, borde biselado con grabado
Aspecto del comprimido	Blanco
Dureza (20 unidades)	Objetivo: 50 N
	Intervalo de Individuo: de 25 a 75 N
	Intervalo de media: de 35 a 65 N
Friabilidad (después de 100 rotaciones)	Máx 0,8 % (0 unidades rotas)
Tiempo de disgregación	Todas las unidades probadas menos o igual a 3 minutos
	Método: sin discos, agua purificada a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C)
Masa promedio	121,9 -132,1 mg
Finura de dispersión	Dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 µm

Ejemplo 2: Formulación de comprimidos dispersables (comprimidos dispersables de 200 mg con un tiempo de disgregación inferior a 3 minutos)

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Fase Interna	Compuesto I	39,4	200,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	18,1	92,00
	Manitol (Manitol delta)	18,1	92,00
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	2,4	12,00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,4	12,00
Fase Externa	Celulosa microcristalina (MCC PH102)	12,5	63,44
	Estearilfumarato de sodio	4,0	20,32
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	3,2	16,24

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
	Peso total del núcleo (mg)		508,00

El comprimido se prepara formando un granulado que tiene una fase interna y una externa mediante (i.) la granulación en húmedo de una fase interna que comprende 200,00 mg de Compuesto I, 92,00 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH101), 92,00 mg de manitol, 12,00 mg de glicolato de almidón de sodio y 12,00 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y después (ii) la formación de la fase externa combinando la mezcla resultante con 16,24 mg de glicolato de almidón de sodio tamizados y 63,44 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH102) y después mediante la combinación de la mezcla resultante con 20,32 mg de estearilfumarato de sodio tamizados.

El comprimido se obtiene mediante la formación de comprimidos de la mezcla obtenida en la etapa (ii) anterior. La composición obtenida en la etapa (ii) anterior se comprime con una prensa de comprimidos rotativa Fette® 102i que utiliza una fuerza de compresión de aproximadamente 12 a 20 kN (preferentemente aproximadamente 16 kN) con una matriz de 16,0 x 6,3 mm y punzones ovaloides convencionales.

El comprimido resultante tiene las siguientes propiedades:

15

Prueba	Especificación de liberación
Aspecto del comprimido	16,0 x 6,3 mm ovaloide plano, borde biselado con grabado
Aspecto del comprimido	Blanco
Dureza (20 unidades)	Objetivo: 150 N
	Intervalo de Individuo: de 120 a 180 N
	Intervalo de media: de 130 a 170 N
Friabilidad (después de 100 rotaciones)	Máx 0,8 % (0 unidades rotas)
Tiempo de disgregación	Todas las unidades probadas menos o igual a 3 minutos
	Método: sin discos, agua purificada a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C)
Masa promedio	492,8 - 523,2 mg
Finura de dispersión	Dispersión suave que pasa a través de un tamiz con una apertura de malla nominal de 710 µm

Ejemplo 3: Ejemplos de tiempos de disgregación

La siguiente tabla proporciona ejemplos de tiempos de disgregación en minutos de comprimidos formuladas de acuerdo con el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2:

Prueba N. ^o	Comprimidos probados	Tamaño del lote del que se obtuvieron muestras de comprimidos dispersables probados	Tiempo de disgregación
1	Comprimido dispersable de 50 mg de acuerdo con el Ejemplo 1	Aproximadamente 1-2 kg	1 minuto
2	Comprimido dispersable de 50 mg de acuerdo con el Ejemplo 1	Aproximadamente 20 kg	1 minuto
3	Comprimidos dispersables de 200 mg de acuerdo con el Ejemplo 2	Aproximadamente 1-2 kg	1 minuto
4	Comprimidos dispersables de 200 mg de acuerdo con el Ejemplo 2	Aproximadamente 74,3 kg	2 minutos

En las pruebas anteriores, los comprimidos especificados formulados de acuerdo con el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 se evalúan para determinar si los comprimidos se disgregan en menos de cinco minutos cuando se colocan en un medio líquido. El tiempo de disgregación de los comprimidos se evalúa de acuerdo con el procedimiento establecido en la

Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, páginas 285-287, Sección 2.9.1 (enero de 2014). No se utilizaron discos en estos experimentos.

5 La disgregación completa se define como el estado en el que cualquier residuo del comprimido, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble, que quedan en la criba del aparato de prueba es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable.

10 Para estas pruebas se utiliza un conjunto cesta-rejilla. El conjunto cesta-rejilla consiste en 6 tubos transparentes abiertos (cada uno de aproximadamente $77,5 \pm 2,5$ mm de largo y con un diámetro de aproximadamente $21,85 + 1,15$ mm y una pared de aproximadamente $1,9 \pm 0,9$ mm de espesor) sostenidos por 2 placas con 6 soportes equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre sí. Adjunto a la superficie inferior de la placa inferior hay una tela de alambre de acero inoxidable tejido, que tiene un tejido cuadrado liso con aberturas de malla de $2,0 \pm 0,2$ mm y un diámetro de alambre de $0,615 + 0,045$ mm. Las piezas del aparato se ensamblan y sujetan rígidamente por medio de 3 pernos que pasan a través de las 2 placas. El conjunto cesta-rejilla se suspende del dispositivo que sube y baja utilizando un punto sobre su eje. Se entiende que el diseño del conjunto cesta-rejilla puede variar a condición de que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de la malla de la criba.

15 En la prueba de disgregación, se coloca un comprimido en cada uno de los 6 tubos del conjunto cesta-rejilla. El aparato funciona utilizando agua purificada a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 25 °C), como fluido de inmersión. Se evalúa el nivel y la velocidad de disgregación de los comprimidos levantando la canasta del líquido. Los resultados proporcionados anteriormente reflejan el tiempo de disgregación máximo de un comprimido de los seis comprimidos en la prueba de disgregación.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido dispersable que comprende (a) 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de aproximadamente el 35 % al 45 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (b) glicolato de almidón de sodio en una cantidad de aproximadamente el 5 % al 10 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (c) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 3 % en peso basándose en el peso total del comprimido, (d) estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente el 3 % al 5 % en peso basándose en el peso total del comprimido y (e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, a condición de que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional no sea fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico o sucralosa.
2. Un comprimido dispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que son un diluyente seleccionado de manitol, sorbitol, maltodextrina, lactosa, celulosa microcristalina, maltitol, xilitol, almidón o cualquier combinación de los mismos.
3. Un comprimido dispersable de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diluyente es manitol o celulosa microcristalina, o una mezcla de manitol y celulosa microcristalina.
4. Un comprimido dispersable de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diluyente es el polimorfo delta de manitol o una mezcla del polimorfo delta de manitol y celulosa microcristalina.
5. Un comprimido dispersable de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde la cantidad total de diluyente está en el intervalo de aproximadamente el 30 % al 60 % en peso basándose en el peso total del comprimido.
6. Un comprimido dispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido comprende además un diluyente que es una mezcla de manitol y celulosa microcristalina y el diluyente está presente en una cantidad total en el intervalo de aproximadamente el 30 % al 60 % en peso basándose en el peso total del comprimido.
7. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tiempo de disagregación del comprimido es de aproximadamente 5 minutos o menos y en donde el tiempo de disagregación del comprimido se mide en agua a 15 a 25 °C de acuerdo con la prueba patrón para comprimidos dispersables descritos en la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, página 811, enero de 2014, en combinación con la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, páginas 285-287, Sección 2.9.1, enero de 2014.
8. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tiempo de disagregación del comprimido es de aproximadamente 3 minutos o menos y en donde el tiempo de disagregación del comprimido se mide en agua a 15 a 25 °C de acuerdo con la prueba patrón para comprimidos dispersables descritos en la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, página 811, enero de 2014, en combinación con la Farmacopea Europea, Octava edición, Suplemento 8.2, páginas 285-287, Sección 2.9.1, enero de 2014.
9. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que contiene 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en una cantidad de aproximadamente 50 mg a 400 mg.
10. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho comprimido comprende 50 mg de 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en donde dicho comprimido, cuando se comprime utilizando una fuerza de 5 a 11 kN con una matriz de 7,0 mm de diámetro y punzones redondos convencionales, tiene una dureza de 25 a 75 N y un tiempo de disagregación de 3 minutos o menos.
11. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho comprimido comprende 200 mg de 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en donde dicho comprimido, cuando se comprime utilizando una fuerza de 12 a 20 kN con una matriz de 16,0 x 6,3 mm y punzones ovaloides convencionales, tiene una dureza de 120 a 180 N y un tiempo de disagregación de 3 minutos o menos.
12. Un comprimido dispersable que comprende 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Compuesto I) de acuerdo con la reivindicación 1 con la siguiente composición:

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Fase Interna	Compuesto I	39,4	50,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	18,1	23,00
	Manitol (Manitol delta)	18,1	23,00
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	2,4	3,00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,4	3,00
Fase Externa	Celulosa microcristalina (MCC PH102)	12,5	15,86
	Estearilfumarato de sodio	4,0	5,08
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	3,2	4,06
	Peso total del núcleo (mg)		127,00

13. Un comprimido dispersable que comprende 2-Amida 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Compuesto I) de acuerdo con la reivindicación 1 con la siguiente composición:

5

	Componente	% por comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Fase Interna	Compuesto I	39,4	200,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	18,1	92,00
	Manitol (Manitol delta)	18,1	92,00
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	2,4	12,00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	2,4	12,00
Fase Externa	Celulosa microcristalina (MCC PH102)	12,5	63,44
	Estearilfumarato de sodio	4,0	20,32
	Glicolato de almidón de sodio (Tipo A)	3,2	16,24
	Peso total del núcleo (mg)		508,00

14. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa.

10

15. Un comprimido dispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de sarcoma, cánceres del pulmón, de los bronquios, de próstata, de mama (incluyendo los cánceres de mama esporádicos y los que padecen la enfermedad de Cowden), de páncreas, gastrointestinal, de colon, del recto, carcinoma de colon, adenoma colorrectal, de tiroides, de hígado, del conducto biliar intrahepático, hepatocelular, de la glándula suprarrenal, de estómago, gástrico, glioma, glioblastoma, de endometrio, melanoma, de riñón, de pelvis renal, de vejiga, del cuerpo uterino, del cuello uterino, de vagina, de ovario, mieloma múltiple, de esófago, una leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, de cerebro, de cavidad bucal y faringe, de laringe, del intestino delgado, linfoma no Hodgkin, melanoma, adenoma veloso de colon, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario, carcinoma de células basales, carcinoma de células

ES 2 929 554 T3

escamosas, queratosis actínica, de cabeza y cuello, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis con metaplasia mieloide y enfermedad de Waldenstroem.