

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 855 142**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2013 E 18162971 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3400943**

(54) Título: **Compuestos para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+**

(30) Prioridad:

**23.03.2012 US 201261615082 P**

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

**23.09.2021**

(73) Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)**  
**3200 Walnut Street**  
**Boulder, CO 80301, US**

(72) Inventor/es:

**LEE, PATRICE A.;**  
**WINSKI, SHANNON L. y**  
**KOCH, KEVIN**

(74) Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**Observaciones:**

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 855 142 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

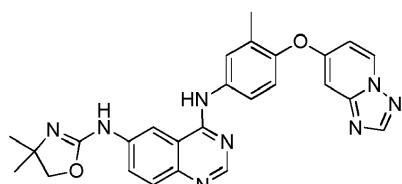
Compuestos para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de manera general a *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+.

10 **Descripción del estado de la técnica**

15 La *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (también denominado "ARRY-380"), que presenta la estructura:



20 es un inhibidor selectivo de ErB2 (HER2) descrito en el documento nº WO 2007/059257.

Se ha sometido a ensayo *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina en ensayos clínicos humanos para enfermedades hiperproliferativas, en particular cáncer, y más particularmente cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal y cáncer de las glándulas salivares, ver Koch, Kevin, "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors", American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting, 3 de abril de 2011, páginas 1-29; que también puede encontrarse en [http://www.arraybiopharma.com/\\_documents/Publication/PubAttachment462.pdf](http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf). Victoria Dinkel *et al.*, resumen nº 852: ARRY-380, a potent, small molecule inhibitor of ErbB2, increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in mice", Cancer Research, US, (20120415), vol. 72, nº 8 suplemento, páginas 852 - 852, muestran datos preclínicos y clínicos que indican que ARRY-380 podría proporcionar un beneficio a los pacientes con metástasis cerebrales MBC (cáncer de mama metastásico) ErbB2+.

35 Se ha demostrado que la amplificación o sobreexpresión de ErbB2 desempeña un papel en la patogénesis y progresión de determinados cánceres, tales como los cánceres de mama, ovárico, gástrico, uterino, colorrectal y pulmonar de células no pequeñas.

40 En los pacientes de cáncer de mama, las metástasis cerebrales son la causa principal de muerte en pacientes de cáncer de mama ErbB2+ y una grave necesidad médica no satisfecha. Los pacientes con cáncer de mama ErbB2+ presentan una incidencia significativamente incrementada de metástasis cerebrales tras la terapia de trastuzumab. Se observa una incidencia incrementada de metástasis cerebrales a medida que las mujeres viven más gracias a los mejores tratamientos para las enfermedades sistémicas.

45 De acuerdo con lo anteriormente expuesto sigue existiendo una necesidad de tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+.

45 **Sumario de la invención**

La invención es definida por las reivindicaciones. Cualquier objeto fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

50 La presente invención proporciona una dispersión sólida amorfía que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfía o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfía y un polímero en dispersión, para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+.

55 La presente exposición describe además un método de tratamiento del cáncer cerebral en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol en el mamífero.

La presente exposición describe además un método de tratamiento del cáncer cerebral en un paciente que presenta cáncer cerebral, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metnaol en el paciente.

La presente exposición describe además un método de tratamiento o prevención de cáncer cerebral en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el método comprende la administración en dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol.

La presente exposición describe además la utilización de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer cerebral.

La presente exposición describe además una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral, que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas de los mismos.

#### Breve descripción de las figuras

- La figura 1 muestra los resultados del crecimiento de células NCI-N87 implantadas intracranialmente en ratones.
- La figura 2 muestra los resultados del estudio de crecimiento de un xenoinjerto de células NCI-N87 implantadas intracranialmente en ratones.
- La figura 3 muestra los resultados del estudio de crecimiento de un xenoinjerto de células NCI-N87 implantadas intracranialmente en ratones.
- La figura 4 muestra los resultados plasmáticos del estudio de farmacocinética cerebral en ratones.
- La figura 5 muestra los resultados cerebrales del estudio de farmacocinética cerebral en ratones.
- La figura 6 muestra los resultados del estudio de crecimiento de un xenoinjerto de células BT474 implantadas intracranialmente en ratones.
- La figura 7 muestra los resultados del estudio de crecimiento de un xenoinjerto de células NCI-N87 implantadas subcutáneamente en ratones.

#### Descripción detallada de la invención

A continuación, se hace referencia en detalle a determinadas formas de realización.

##### Definiciones

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para hacer referencia a en el entorno de, a grosso modo o alrededor de. En el caso de que el término "aproximadamente" se utilice junto con un intervalo numérico, modifica dicho intervalo mediante la extensión de los límites superior e inferior de los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico a un valor superior e inferior al valor indicado en una varianza de 20%.

El término "amorfo" se refiere a un sólido en un estado sólido que es un estado no cristalino. Los sólidos amorfos generalmente presentan una organización molecular de corto alcance de tipo cristalino pero ningún orden de largo alcance de empaquetamiento molecular similar al observado en los sólidos cristalinos. La forma de estado sólido de un sólido puede determinarse mediante microscopía óptica polarizada, difracción de rayos X de los polvos, calorimetría de escaneo diferencial u otras técnicas estándares conocidas por el experto en la materia.

La expresión "dispersión sólida amorfa" se refiere a un sólido que comprende una sustancia farmacológica y un polímero en dispersión. La dispersión sólida amorfa comentada en la presente memoria comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-

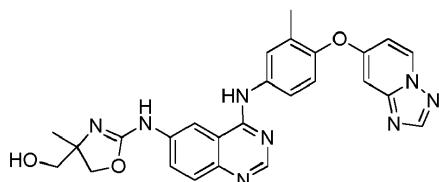
- 5 il)metanol amoro como componente sustancia farmacológica y un polímero en dispersión, en el que la dispersión sólida amora contiene el componente sustancia farmacológica en una forma de estado sólido sustancialmente amoro. En determinadas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amoro se refiere a por lo menos 80% de componente de sustancia farmacológica amoro. En determinadas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amoro se refiere a por lo menos 85% de un componente sustancia farmacológica. En determinadas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amoro se refiere a por lo menos 90% de componente sustancia farmacológica amoro. En determinadas formas de realización, la forma de estado sólido sustancialmente amoro se refiere a por lo menos 95% de componente sustancia farmacológica amoro.
- 10 10 La expresión "polímero en dispersión" se refiere a un polímero que permite que la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o el (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol se disperse totalmente de manera que puede formarse una dispersión sólida. El polímero en dispersión preferentemente es neutro o básico. El polímero disperso puede contener una mezcla de dos o más polímeros. Entre los ejemplos de polímeros en dispersión se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros y copolímeros de vinilo, copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo ("PVP-VA"), alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico-acetato de polivinilo, polivinilpirrolidina ("PVP"), copolímeros de acrilato y metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (tal como Eudragit®), copolímeros de polietileno-alcohol polivinílico, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (también denominados poloxámeros), copolímero injertado que comprende polietilenglicol, polivinil caprolactamo y acetato de polivinilo (tal como Soluplus®), polímeros celulósicos, tal como acetato de hidroxipropil-metil-celulosa ("HPMCA"), hidroxipropil-metilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa ("HPC"), metilcelulosa, hidroxietil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de hidroxietilcelulosa y hidroxietilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil-metilcelulosa ("HPCMAS"), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa ("HPMCP"), carboximetiletilcelulosa ("CMEC"), ftalato de acetato de celulosa ("CAP"), succinato de acetato de celulosa ("CAS"), ftalato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa ("HPMCAP"), trimelitato de acetato de celulosa ("CAT"), trimelitato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa ("HPMCAT") y butirato de acetato de carboximetiletilcelulosa ("CMCAB").
- 15 20 25 30 35 40 La expresión "componente sustancia farmacológica" se refiere al componente *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol de la dispersión sólida. El término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o se encuentra en riesgo de desarrollar una enfermedad indicada en la presente memoria e incluye, aunque sin limitarse a ellos, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.
- 45 50 55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición es compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprende la formulación y/o el mamífero bajo tratamiento con la misma.
- 55 La expresión "dispersión sólida" se refiere a un sistema en un estado sólido que comprende por lo menos dos componentes, en el que un componente se dispersa en la totalidad del otro componente. La dispersión sólida comentada en la presente memoria comprende un componente de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol, el componente sustancia farmacológica, dispersada en la totalidad de otro componente, en particular un polímero en dispersión.
- 60 65 La expresión "secado mediante pulverización" se refiere a procedimientos implicados en la ruptura de mezclas líquidas en gotas pequeñas (atomización) y la eliminación rápida del solvente en la mezcla en un aparato de secado por pulverización, en donde existe una fuerte fuerza motriz para la evaporación del solvente de las gotas. La expresión secado por pulverización se utiliza convencional y ampliamente. Los procedimientos de secado por pulverización y equipos de secado por pulverización se describen de manera general en Perry, Robert H. y Don W. Green (editores), Perry's Chemical Engineers' Handbook, New York: McGraw-Hill, 2007 (8a edición).
- 65 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto indicado en la presente memoria que, al expresarse en un mamífero que necesita dicho tratamiento, resulta suficiente para: (i) tratar o prevenir la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. La cantidad de un compuesto que corresponde a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto, enfermedad o condición particular y su severidad, de la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero que, sin embargo, podrá ser determinado rutinariamente por el experto en la materia.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de los síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, no agravado) de la enfermedad y la remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. El "tratamiento" se refiere además a la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se incluyen los pacientes que ya presentan la condición o trastorno, así como los que presentan una tendencia a presentar la condición o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la condición o trastorno.

10 Tratamiento del cáncer cerebral

En la presente memoria se proporciona *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral.

15 Se ha encontrado que (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol (también denominado "AR00440993"), que presenta la estructura:



20 es un metabolito activo de ARRY-380. El (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol presenta una penetración cerebral más elevada que ARRY-380 o que el lapatinib (ver el ejemplo 1). Este metabolito activo ayuda a mantener niveles sostenidos de fármaco en el cerebro después de la administración oral de ARRY-380, que podría contribuir a una actividad incrementada.

25 En la presente exposición, se describe *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral.

30 En la presente exposición, se describe (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral.

35 En la presente exposición, se describe *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas de los mismos, para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral.

40 En la presente exposición, se proporciona (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral, que comprende la administración de *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina.

45 El cáncer cerebral incluye el astrocitoma anaplásico, el glioma mixto anaplásico, el oligoastrocitoma anaplásico, el oligodendrogioma anaplásico, el germinoma, el glioblastoma multiforme, el gliosarcoma, el astrocitoma de grado bajo, el oligoastrocitoma mixto de grado bajo, el oligodendrogioma de grado bajo, el linfoma del sistema nervioso central, el meduloblastoma, el meningioma, el astrocitoma pilocítico, el neuroma acústico, el cordoma, el craniofaringioma, el glioma del tallo cerebral, el ependimoma, el glioma del nervio óptico, el subependimoma, los tumores cerebrales metastásicos, los tumores pituitarios, el tumor neuroectodérmico primitivo y el schwannoma.

50 En la presente invención, las metástasis cerebrales son en pacientes con cáncer de mama ErbB2+.

55 El cáncer cerebral incluye gliomas, meningiomas, adenomas pituitarios y tumores de la vaina nerviosa. El cáncer cerebral incluye además el astrocitoma anaplásico, el glioma mixto anaplásico, el oligoastrocitoma anaplásico, el oligodendrogioma anaplásico, el germinoma, el glioblastoma multiforme, el gliosarcoma, el astrocitoma de grado bajo, el oligoastrocitoma mixto de grado bajo, el oligodendrogioma de grado bajo, el linfoma del sistema nervioso central, el meduloblastoma, el meningioma (en particular WHO de grados II y III) y el astrocitoma pilocítico. El cáncer cerebral incluye además el neuroma acústico, el astrocitoma pilocítico (WHO de grado I), el astrocitoma de grado bajo (WHO de grado II), el astrocitoma anaplásico (WHO de grado III), el glioblastoma multiforme (WHO de grado IV), el cordoma, el linfoma del sistema nervioso central, el craniofaringioma, el glioma del tallo cerebral, el ependimoma, el glioma mixto, el glioma del nervio óptico, el subependimoma, el meduloblastoma, el meningioma, los tumores cerebrales metastásicos, el oligodendrogioma, los tumores pituitarios, el tumor neuroectodérmico primitivo y el schwannoma.

primitivo y el schwannoma. En determinadas formas de realización, el cáncer cerebral es positivo para ErbB2. En determinadas formas de realización, el cáncer cerebral está causado por la sobreexpresión o amplificación de ErbB2.

- 5 En determinadas formas de realización, la dispersión sólida amorfa que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa o (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amoro y un polímero en dispersión para la utilización en el tratamiento de metástasis cerebrales en pacientes con ErbB2+, en los que la dispersión sólida amorfa se utiliza después del tratamiento previo para cáncer cerebral o de mama, se administra en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2.000 mg al día. La dosis total no necesita administrarse de una vez. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 800 mg y 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 800 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 1.100 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 1.100 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 1.200 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 1.200 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de aproximadamente 1.200 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de 1.200 mg al día.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En determinadas formas de realización, la dispersión sólida amorfa se administra en una dosis de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 800 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 400 mg y 800 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 400 mg y 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 550 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 550 mg y 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 600 mg y 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de aproximadamente 600 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de 600 mg dos veces al día.
- En determinadas formas de realización, la dispersión sólida amorfa se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2.000 mg al día. La dosis total no necesita administrarse toda de una vez. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1.800 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1.800 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 800 mg y 1.600 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 800 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 1.100 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 1.100 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 1.200 mg y aproximadamente 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 1.200 mg y 1.300 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de aproximadamente 1.200 mg al día. En determinadas formas de realización, la administración es de 1.200 mg al día.
- En determinadas formas de realización, la dispersión amorfa sólida se administra en una dosis de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1.000 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 800 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y 750 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 800 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 400 mg y

aproximadamente 800 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 550 mg y aproximadamente

5 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 550 mg y 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de entre 600 mg y 650 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de aproximadamente 600 mg dos veces al día. En determinadas formas de realización, la administración es de 600 mg dos veces al día.

10 En determinadas formas de realización, la dispersión sólida se administra como una forma de dosificación oral.

15 Las dispersiones sólidas se preparan generalmente mediante disolución en un solvente adecuado para formar una solución de alimentación, de la sustancia farmacológica y el polímero en dispersión y seguidamente la solución de alimentación puede secarse por pulverización para formar la dispersión sólida (y eliminar el solvente). El secado por pulverización es un procedimiento conocido. El secado por pulverización generalmente se lleva a cabo disolviendo el componente sustancia farmacológica y el polímero en dispersión en un solvente adecuado para preparar una solución de alimentación. La solución de alimentación puede bombarse por un atomizador en una cámara de secado. La solución de alimentación puede atomizarse por medios conocidos de la técnica, tales como una boquilla sonicadora de dos fluidos, una boquilla de presión, una boquilla rotatoria y una boquilla no sonicadora de dos fluidos. A continuación, se elimina el solvente en la cámara de secado para formar la dispersión sólida. Una cámara de secado típica utiliza gases calientes, tales como aire forzado, nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno o argón para secar partículas. El tamaño de la cámara de secado puede ajustarse para conseguir propiedades de las partículas o rendimiento.

20 Aunque la dispersión sólida preferentemente se prepara mediante técnicas convencionales de secado por pulverización, pueden utilizarse otras técnicas conocidas, tales como la extrusión de fundido, el secado por congelación, la evaporación rotatoria, el secado en tambor u otros procedimientos de eliminación de solvente.

25 30 En determinadas formas de realización, el polímero de dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP, HPMCAS y HPMC y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP, HPMCAS y HPMC. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS grado M, HPMC y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS grado M y HPMC.

35 40 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMCAS y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMCAS. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMCAS grado M, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMCAS grado M.

45 50 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMC, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP, CAP y HPMC. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMC, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP y HPMC.

55 60 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP y CAP, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, HPMCP y CAP. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 y CAP, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 y CAP.

65 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es PVP-VA.

En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es Eudragit®. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es Eudragit® L100.

En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es HPMCP. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es HPMCP H-55.

5 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es CAP.

En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es HPMCAS. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es HPMCAS de grado M.

10 En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es preferentemente neutro o básico. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión se selecciona de entre PVP-VA y HPMC. En determinadas formas de realización, el polímero en dispersión es HPMC.

15 Los solventes adecuados con un solvente o mezcla de solvente en el que tanto el componente sustancia farmacológica como el polímero en dispersión presentan una solubilidad adecuada (solubilidad superior a 1 mg/ml). Puede utilizarse una mezcla de solventes en el caso de que cada componente de la dispersión sólida (es decir, el componente sustancia farmacológica y el polímero en dispersión) requiera diferentes solventes para obtener la solubilidad deseada. El solvente puede ser volátil con un punto de ebullición de 150°C o inferior. Además, el solvente debería presentar una toxicidad relativamente baja y ser eliminado de la dispersión hasta un nivel que resulte aceptable según las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). La eliminación del solvente a este nivel puede requerir una etapa posterior de procesamiento, tal como el secado en bandeja. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alcoholes, tales como metanol ("MeOH"), etanol ("EtOH"), n-propanol, isopropanol ("IPA") y butanol; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona ("MEK") y metilisobutilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo ("EA") y acetato de propilo, y otros solventes diversos, tales como tetrahidrofurano ("THF"), acetonitrilo ("ACN"), cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Pueden utilizarse solventes de volatilidad más baja, tales como acetato de dimetilo o dimetilsulfóxido ("DMSO"). También pueden utilizarse mezclas de solventes con agua, con la condición de que el polímero en dispersión y la sustancia farmacológica sean suficientemente solubles para que resulte practicable el secado mediante pulverización. En general, debido a la naturaleza hidrofóbica de los fármacos de baja solubilidad, pueden utilizarse solventes no acuosos, es decir, en los que el solvente comprende menos de aproximadamente 10% en peso de agua.

30 En determinadas formas de realización, el solvente adecuado se selecciona de entre MeOH y THF, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es el sistema de solventes MeOH:THF en proporciones aproximadas 1:3. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes MeOH:THF 1:3.

35 En determinadas formas de realización, el solvente adecuado se selecciona de entre MeOH, THF y agua, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado se selecciona de entre MeOH, THF y agua. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua en proporciones aproximadas 80:10:10. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua 80:10:10. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua en proporciones aproximadas 82:8:10. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua 82:8:10. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua de proporciones aproximadas 82,2:8,2:9,6. En determinadas formas de realización, el solvente adecuado es un sistema de solventes THF:MeOH:agua 82,2:8,2:9,6.

40 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 70% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 0,1% y 70% en peso respecto al polímero en dispersión.

45 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 1% y 60% en peso respecto al polímero en dispersión.

50 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 5% y 60% en peso respecto al polímero en dispersión.

55 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 55% y aproximadamente 65% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 55% y 65% en peso respecto al polímero en dispersión.

- dispersión sólida se encuentra comprendida entre 55% y 65% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es aproximadamente 60% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es de 60% en peso respecto al polímero en dispersión.
- 5 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 25% y aproximadamente 35% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 25% y 35% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es de aproximadamente 30% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es de 30% en peso respecto al polímero en dispersión.
- 10 En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre aproximadamente 45% y aproximadamente 55% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida se encuentra comprendida entre 45% y 55% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es de aproximadamente 50% en peso respecto al polímero en dispersión. En determinadas formas de realización, la cantidad de componente sustancia farmacológica en la dispersión sólida es de 50% en peso respecto al polímero en dispersión.
- 15 En determinadas formas de realización, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa. En determinadas formas de realización, la dispersión sólida se administra por vía oral. En determinadas formas de realización, la dispersión sólida se encuentra en un comprimido. En determinadas formas de realización, la dispersión sólida amorfa se encuentra en un comprimido.
- 20 En determinadas formas de realización, la dispersión sólida amorfa se administra en la forma de un comprimido.
- 25 En determinadas formas de realización, el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+ con una dispersión sólida amorfa que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfo y un polímero en dispersión es en combinación con otro agente terapéutico. Dichos agentes terapéuticos convenientemente se encuentran presentes en combinación en cantidades que resultan eficaces para el propósito deseado. Los compuestos pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, al administrarlos por separado, ello puede llevarse a cabo simultánea o secuencialmente en cualquier orden.
- 30 Dicha administración secuencial puede llevarse a cabo en intervalos de tiempo cortos o largos.
- 35 En determinadas formas de realización, el agente terapéutico se selecciona de entre trastuzumab, capecitabina, bevacizumab y taxanos. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico se selecciona de entre trastuzumab, capecitabina, bevacizumab, paclitaxel y docetaxel. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es el trastuzumab. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es la capecitabina. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es el bevacizumab. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es el paclitaxel. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es el docetaxel.
- 40 En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior es para cáncer cerebral. En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior para el cáncer cerebral se selecciona de entre cirugía, radioterapia y quimioterapia o mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior para el cáncer cerebral se selecciona de entre cirugía, radioterapia externa convencional, radioterapia conformada tridimensional, radioterapia de intensidad modulada, radiocirugía estereotáctica, radioterapia estereotáctica fraccionada, radioterapia de protones, radioterapia interna o de implante, temozolomida, bevacizumab, carmustina, lomustina, procarbazina, vincristina, terapia de campo de tumores en el tratamiento tumoral, everolimus, procarbazina, lomustina, cisplatino, carboplatino y metotrexato o mezclas de los mismos.
- 45 En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior es para cáncer de mama. En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior para cáncer de mama se selecciona de entre cirugía, biopsia de ganglio linfático centinela seguido de cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida. En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior para el cáncer de mama se selecciona de entre lumpectomía, mastectomía parcial, mastectomía segmentaria, mastectomía total, mastectomía radical modificada, radiación externa, radiación interna, ado-trastuzumab emtansina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, ciclofosfamida, darbepoetina alfa, daunorubicina, denosumab, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, epoetina alfa, eribulina, everolimus, exemestano, filgrastim, fluorouracilo, fluoximesterona, fulvestrant,

gemcitabina, goserelina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, leucovorina, leuprórido, megestrol, metotrexato, mitoxantrona, mutamicina, paclitaxel, formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, pamidronato, pegfilgrastim, pertuzumab, raloxifeno, tamoxifeno, tiotepa, toremifeno, trastuzumab, trastuzumab emtansina, triptorelina, vincristina, vinorelbina y ácido zoledrónico o mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el tratamiento anterior para el cáncer de mama se selecciona de entre bevacizumab, capecitabina, carboplatino, ciclofosfamida, daunorrubicina, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, eribulina, everolimus, fluorouracilo, gemcitabina, ixabepilona, metotrexato, mitoxantrona, mutamicina, paclitaxel, formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas por albúmina, tamoxifeno, trastuzumab, trastuzumab emtansina, vincristina y vinorelbina o mezclas de los mismos.

En determinadas formas de realización, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz.

Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. *et al.* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además uno o más componentes adicionales, tales como tampones, agentes de dispersión, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos que es conocido que proporcionan una presentación elegante del fármaco, es decir, un compuesto indicado en la presente memoria o una composición farmacéutica del mismo, o ayudan en la preparación del producto farmacéutico, es decir, del medicamento (ver Ansel, Gennaro y Rowe, anteriormente). Los componentes de la composición farmacéutica deben ser farmacéuticamente aceptables.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un desintegrante,
- (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,
- (d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso de un deslizante,
- (e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso de un lubricante y
- (f) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 25% en peso de un ligante/diluyente.

Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre 1% y 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- (b) entre 0,1% y 20% en peso de un desintegrante,
- (c) entre 0,1% y 25% en peso de un osmógeno,
- (d) entre 0,1% y 10% en peso de un deslizante,
- (e) entre 0,1% y 10% en peso de un lubricante y
- (f) entre 0,1% y 25% en peso de un ligante/diluyente.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-

([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

- 5 (b) entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso de un desintegrante,  
(c) entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,  
10 (d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un deslizante,  
(e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un lubricante y  
(f) entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% en peso de un ligante/diluyente.
- 15 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:  
20 (a) entre 25% y 60% en peso de una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,  
25 (b) entre 5% y 15% en peso de un desintegrante,  
(c) entre 15% y 25% en peso de un osmógeno,  
30 (d) entre 0,1% y 3% en peso de un deslizante,  
(e) entre 0,1% y 3% en peso de un lubricante y  
(f) entre 10% y 25% en peso de un ligante/diluyente.
- Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:  
35 (a) entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,  
40 (b) entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso de un desintegrante,  
(c) entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,  
45 (d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un deslizante,  
(e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un lubricante y  
(f) entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% en peso de un ligante/diluyente.
- 50 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:  
55 (a) entre 40% y 60% en peso de una dispersión sólida de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,  
60 (b) entre 5% y 15% en peso de un desintegrante,  
(c) entre 15% y 25% en peso de un osmógeno,  
(d) entre 0,1% y 3% en peso de un deslizante,  
(e) entre 0,1% y 3% en peso de un lubricante y  
(f) entre 10% y 25% en peso de un ligante/diluyente.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 5 (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- 10 (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un desintegrante,
- (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,
- (d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso de un deslizante,
- 15 (e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso de un lubricante y
- (f) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 25% en peso de un relleno.

20 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 25 (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- (b) entre 0,1% y 20% en peso de un desintegrante,
- (c) entre 0,1% y 25% en peso de un osmógeno,
- 30 (d) entre 0,1% y 10% en peso de un deslizante,
- (e) entre 0,1% y 10% en peso de un lubricante y
- 35 (f) entre 0,1% y 25% en peso de un relleno.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 40 (a) entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- 45 (b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de un desintegrante,
- (c) entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,
- (d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un deslizante,
- 50 (e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un lubricante y
- (f) entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% en peso de un relleno.

55 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 60 (a) entre 25% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- (b) entre 1% y 10% en peso de un desintegrante,
- (c) entre 15% y 25% en peso de un osmógeno,
- 65 (d) entre 0,1% y 3% en peso de un deslizante,

(e) entre 0,1% y 3% en peso de un lubricante y

(f) entre 10% y 25% en peso de un relleno.

5 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

10 (a) entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

15 (b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de un desintegrante,

(c) entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de un osmógeno,

(d) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un deslizante,

20 (e) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% en peso de un lubricante y

(f) entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% en peso de un relleno.

25 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

30 (a) entre 40% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

(b) entre 1% y 10% en peso de un desintegrante,

(c) entre 15% y 25% en peso de un osmógeno,

35 (d) entre 0,1% y 3% en peso de un deslizante,

(e) entre 0,1% y 3% en peso de un lubricante y

(f) entre 10% y 25% en peso de un relleno.

40 En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama positivo para ErbB2 comprende una dispersión sólida amorfa de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa y un polímero en dispersión.

45 En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama positivo para ErbB2 comprende una dispersión sólida amorfa de (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfo y un polímero en dispersión.

50 En determinadas formas de realización, el osmógeno se selecciona de entre NaCl y KCl, y mezclas de los mismos.

En determinadas formas de realización, el lubricante es estearato de magnesio.

55 En determinadas formas de realización, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

En determinadas formas de realización, el ligante/diluyente es celulosa microcristalina. En determinadas formas de realización, el ligante/diluyente actúa como ligante y como diluyente.

60 En determinadas formas de realización, el ligante es celulosa microcristalina.

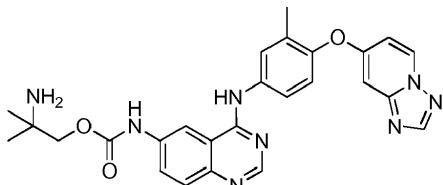
En determinadas formas de realización, el diluyente es celulosa microcristalina.

En determinadas formas de realización, el relleno es lactosa.

65 En determinadas formas de realización, el desintegrante se selecciona de entre crospovidona y bicarbonato sódico

(NaHCO<sub>3</sub>) y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el desintegrante se selecciona de entre crospovidona y bicarbonato sódico. En determinadas formas de realización, el desintegrante es bicarbonato sódico. En determinadas formas de realización, el desintegrante es crospovidona.

- 5 En determinadas formas de realización, la composición contiene bicarbonato sódico. La *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina puede degradarse lentamente, mediante hidrólisis u otros medios, hasta formar una impureza carbamato:



10 El bicarbonato sódico ayuda a ralentizar la degradación que forma la impureza carbamato. El bicarbonato sódico ayuda además a proporcionar una desintegración constante del comprimido al exponer los comprimidos a diferentes humedades.

15 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral, que comprende:

- (a) *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo y
- 20 (b) bicarbonato sódico.

25 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y
- 30 (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30% en peso de bicarbonato sódico.

35 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre 1% y 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y
- 40 (b) entre 0,1% y 30% en peso de bicarbonato sódico.

45 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- 50 (b) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30% en peso de bicarbonato sódico, y
- (c) siendo el peso restante de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

55 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- (a) entre 1% y 70% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

(b) entre 0,1% y 30% en peso de bicarbonato sódico, y

(c) en la que el peso restante es de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

5 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

10 (a) entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y

15 (b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico.

15 Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral comprende:

20 (a) entre 25% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y

(b) entre 1% y 15% en peso de bicarbonato sódico.

25 Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

30 (a) entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

(b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico, y

35 (c) en la que el peso restante es de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

40 (a) entre 25% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,

(b) entre 1% y 15% en peso de bicarbonato sódico, y

45 (c) en la que el peso restante es de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

50 (a) entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y

55 (b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico.

Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

60 (a) entre 40% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y

65 (b) entre 1% y 15% en peso de bicarbonato sódico.

Determinadas formas de realización describen una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 5 (a) entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo,
- 10 (b) entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% en peso de bicarbonato sódico,
- 10 (c) en la que el peso restante es de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

Una forma de realización adicional describe una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer cerebral que comprende:

- 15 (a) entre 40% y 60% en peso de una dispersión sólida de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol o mezclas del mismo, y
- 20 (b) entre 1% y 15% en peso de bicarbonato sódico,
- 20 (c) en la que el peso restante es de otros excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables.

25 La dispersión sólida amorfa preferentemente contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfo. Sin embargo, en algunas formas de realización, cada dosis individual contiene una parte de una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfo, de manera que pueden requerirse múltiples dosis de la composición (por ejemplo, se requieren dos o más comprimidos para una cantidad terapéuticamente eficaz). De esta manera, en la presente solicitud, en donde se indica que la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz, se hace referencia a que la composición puede ser una dosis (por ejemplo, un comprimido) o múltiples dosis (por ejemplo, dos comprimidos).

### Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

#### Ejemplo 1 (referencia)

##### Crecimiento del carcinoma gástrico NCI-N87 implantado intracranialmente en ratones desnudos

45 Se implantaron células tumorales (células de carcinoma gástrico NCI-N87, NCI, Bethesda, MD) en ratones BALB/c hembra desnudos (Charles River Laboratories International, Inc.) mediante inyección intracranial directamente en el cerebro. Los ratones se separaron en cuatro grupos (N=5) y se les inyectó vehículo (solución salina),  $1 \times 10^5$  células tumorales,  $2,5 \times 10^5$  células tumorales o  $5 \times 10^5$  células tumorales. Se muestran los resultados en la figura 1. Se encontró una asociación entre carga de células tumorales cerebrales y una supervivencia reducida en el modelo NCI-N87.

50 En un estudio piloto con albúmina-<sup>14</sup>C como trazados y manitol como control positivo para la disrupción de la barrera hematoencefálica (BBB), se confirmó que el procedimiento de inoculación intracranial no había roto la barrera hematoencefálica.

#### Ejemplo 2 (referencia)

##### Inhibición del crecimiento del xenoinjerto de carcinoma gástrico NCI-N87 implantado intracranialmente en ratones

60 En ratones BALB/c hembra desnudos anestesiados (Taconic Laboratories Inc., Germantown, NY) se inocularon células tumorales humanas (células de carcinoma gástrico NCI-N87, NCI, Bethesda, MD) intracranialmente en la sutura lambdoidea. Se implantaron  $5 \times 10^5$  células en solución salina mediante inyección intracranial. Los ratones se separaron en tres grupos (N=12): vehículo (Captisol® al 30% acidificado, pH de aproximadamente 4,5), 50 mg/kg de lapatinib PO BID (Captisol® al 30%) y 75 mg/kg de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina PO BID (Captisol® al 30% acidificado, pH de aproximadamente 4,5). La administración se inició dos días después de la implantación. La dosis puede haberse

reducido según necesidad en caso de observar pérdida de peso (aproximadamente 5%) relacionada con el fármaco. Se realizó un seguimiento de dos veces diarias de los ratones para su estado general de salud y efectos comportamentales/neurológicos y se determinaron los pesos corporales (PC) dos veces a la semana. Al primer signo de problema neurológico o pérdida de peso corporal superior a 20%, los ratones fueron eutanizados mediante inhalación de CO<sub>2</sub>. Se recolectó cerebro y plasma para los análisis. La figura 2 muestra el porcentaje de ratones supervivientes. La figura 3 muestra que la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina redujo significativamente la proporción fosfo-ErbB2/ErbB2 total en el cerebro.

10 **Ejemplo 3 (referencia)**

Estudio farmacocinético (FC) cerebral en ratones

15 En ratones BALB/c hembra desnudos se administró una única dosis PO (volumen de dosis: 10 ml/kg) de lapatinib (50 mg/kg, Captisol® al 30%) y *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (75 mg/kg, Captisol al 30%, pesada del compuesto y adición de Captisol® al 30% hasta proporcionar una solución 7,5 mg/ml, seguido de la adición de HCl 5 N en incrementos de 200 µl hasta formar una solución amarilla transparente). Se separaron los ratones en grupos y se analizó su FC en 4

20 puntos temporales (0,5, 1, 2 y 4 horas, 4 ratones por grupo por punto temporal). Los animales fueron eutanizados mediante inhalación de CO<sub>2</sub> en cada punto temporal. Se extrajo sangre completa (300 µl) mediante punción cardiaca y se introdujo en un tubo Eppendorf que contenía ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA") (37,5 µl, al 1,5%). Se centrifugaron las muestras y el plasma se decantó y se congeló a -20°C hasta su utilización para los análisis químicos. Se extrajeron los cerebros. Los animales fueron perfundidos con 5 a 10 ml de solución salina y se extrajeron los cerebros, se pesaron y se introdujeron en un tubo 'Fast Prep' para el análisis de DMPK.

25 La penetración cerebral de (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol fue significativamente más alta que la del lapatinib o la *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina. La concentración plasmática (µg/ml) de los compuestos se muestra en la figura 4 y en la tabla 1. La concentración cerebral (ng/g) de los compuestos se muestra en la figura 5 y en la tabla 2. Los resultados de proporción cerebro:plasma se muestran en la tabla 3.

Tabla 1

Punto temporal (hora)	Concentración plasmática media (µg/ml)		
	Lapatinib	ARRY-380	AR00440993
0,5	1913,75	3350,00	20,20
1	4310,00	6417,50	67,33
2	1743,75	6012,50	134,40
4	1942,50	2640,00	70,43

Tabla 2

Punto temporal (hora)	Concentración cerebral media (ng/g)		
	Lapatinib	ARRY-380	AR00440993
0,5	44,92	122,38	BLQ
1	90,77	116,44	28,95
2	57,36	134,15	35,84
4	65,43	42,14	39,96

Tabla 3

Punto temporal (hora)	Lapatinib	ARRY-380	AR00440993
0,5	0,026	0,048	-
1	0,022	0,048	2,083
2	0,039	0,021	0,480
4	0,038	0,019	1,311

40 **Ejemplo 4 (referencia)**

Inhibición del crecimiento del xenoinjerto de mama BT474 implantado intracranialmente en ratones

45 Se dividieron ratones NCr hembra desnudos (Taconic Laboratories Inc., Germantown, NY) en cuatro grupos (N=13). Se implantaron pellets de 17β-estradiol (0,5 mg)/progesterona (10 mg) (liberación durante 35 días) 1 día antes de la inoculación de células tumorales BT-474. Se implantaron células tumorales (1x10<sup>6</sup> células de carcinoma

de mama BT474, ATCC, Manassas, VA) en los ratones mediante inyección intracranal directamente en el cerebro. El tratamiento con vehículo o fármacos se inició 2 días después de la implantación de las células tumorales. En los ratones se administró vehículo (Captisol® al 30% acidificado, pH de aproximadamente 4,5, 10 ml/kg, PO, BID), lapatinib (50 mg/kg, PO, BID, Captisol® al 30%), neratinib (40 mg/kg, QD, PO, Captisol® al 30% acidificado) y N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (75 mg/kg, PO, BID, Captisol al 30%, pesada del compuesto y adición de Captisol® al 30%, proporcionando una solución 7,5 mg/ml, seguido de la adición de HCl 5 N en incrementos de 200 µl hasta formar una solución amarilla transparente). Se realizó un seguimiento diario de los ratones para su estado general de salud y efectos comportamentales/neurológicos y se determinaron los pesos corporales dos veces al a semana. Al primer signo de problema neurológico o pérdida de peso corporal superior a 20%, los ratones fueron eutanizados mediante inhalación de CO<sub>2</sub>. Se recolectó el cerebro y plasma para los análisis. La figura 6 muestra el porcentaje de ratones supervivientes.

#### Ejemplo 5 (referencia)

##### Eficacia antitumoral en cáncer gástrico humano N87 en un modelo de xenoinjerto murino

Se dividieron ratones nu/nu hembra desnudos (NCI, Bethesda, MD) en cinco grupos (N=8). Se implantaron células tumorales (células de carcinoma gástrico NCI-N87, NCI, Bethesda, MD, 1x10<sup>7</sup>) en los ratones mediante inyección subcutánea (100 µl) directamente en el flanco derecho. Con el fin de garantizar una buena incorporación tumoral, las células debían ser viables en una proporción superior a 90% (de esta manera, se inyectó una suspensión celular inicial de 1x10<sup>7</sup> células/ml a fin de obtener 1x10<sup>6</sup> células inyectadas/100 µl). Se dejó que los tumores creciesen hasta 150 ± 50 mm<sup>3</sup>. Se midió el tamaño tumoral y se pesaron los ratones. En los ratones se administró vehículo (Captisol® al 30%, 150 g en 500 ml de agua DI, PO, BID), lapatinib (50 mg/kg, PO, BID, Captisol® al 30%), lapatinib (100 mg/kg, PO, BID, Captisol® al 30%), N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (50 mg/kg, PO, QD, Captisol al 30%) y N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (100 mg/kg, PO, QD, Captisol al 30%). Se midió el volumen tumoral. Los números de respuestas parciales de los ratones fueron los siguientes: lapatinib (50 mg/kg) 0, lapatinib (100 mg/kg) 1, ARRY-380 (50 mg/kg) 1, ARRY-380 (100 mg/kg) 4. Se muestran los resultados en la figura 7.

#### Ejemplo 6

##### Dispersión sólida al 30% utilizando PVP-VA

Se preparó una dispersión sólida que contenía 30 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y PVP-VA utilizando un secador minipulverizador Buchi B-290. La dispersión sólida se secó mediante pulverización a partir de un sistema de solventes MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 2 ml/minuto, caudal del gas de secado: 35 m<sup>3</sup>/hora, presión en la boquilla de 80 psig, flujo de gas de la boquilla: 0,66 m<sup>3</sup>/hora y una boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado mediante pulverización rindió 19,6 g (rendimiento: 87,7%) de la dispersión sólida. Los resultados del análisis fisicoquímico se muestran en la tabla 4. El análisis de solventes residuales muestra que la dispersión mostraba menos de 0,5% de THF y MeOH indetectable.

Se llevaron a cabo los ensayos de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC de las especies totales de fármaco (coloidal + libre) era de 63,46 µg/ml y 245,05 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 52,50 µg/ml y 204,12 µg/ml\*h, respectivamente.

#### Ejemplo 7

##### Dispersión sólida al 30% utilizando Eudragit

Se preparó una dispersión sólida que contenía 30 por ciento en peso de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y Eudragit L100 utilizando un secador minipulverizador Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes MeOH:THF (1:3), una concentración de la solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, caudal del gas de secado de 35 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y una boquilla de tipo 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 18,6 g (rendimiento de 82,7%) de dispersión sólida. Los resultados del análisis fisicoquímico se muestran en la tabla 4. El análisis de los solventes residuales mostró que la dispersión presentaba aproximadamente 4,5% de THF y MeOH indetectable.

5 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 22,70 µg/ml y 71,06 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 9,26 µg/ml y 35,49 µg/ml\*h, respectivamente.

### Ejemplo 8

#### Dispersión sólida al 30% utilizando HPMCP

10 Se preparó una dispersión sólida que contenía 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y HPMCP H-55 utilizando un secador minipulverizador Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, caudal del gas de secado de 35 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 20,3 g (rendimiento de 90,3%) de dispersión sólida. Se muestran los resultados del análisis fisicoquímico en la tabla 4. El análisis de solventes residuales mostró que la dispersión presentaba menos de 0,5% de THF y MeOH indetectable.

20 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 25,00 µg/ml y 96,66 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 16,15 µg/ml y 56,81 µg/ml\*h, respectivamente.

### Ejemplo 9

#### Dispersión sólida al 30% utilizando CAP

30 Se preparó una dispersión sólida que contenía 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y CAP utilizando un secador minipulverizador Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 22 ml/minuto, caudal del gas de secado de 35 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 20,0 g (rendimiento de 90,4%) de dispersión sólida. Se muestran los resultados del análisis fisicoquímico en la tabla 4. El análisis de solventes residuales mostró que la dispersión presentaba menos de 0,5% de THF y MeOH indetectable.

40 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 11,62 µg/ml y 36,69 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 5,64 µg/ml y 20,58 µg/ml\*h, respectivamente.

### Ejemplo 10

#### Dispersión sólida al 30% utilizando HPMCAS

50 Se preparó una dispersión sólida que contenía 30 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y HPMCAS grado M utilizando un secador minipulverizador Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 163,19 g (rendimiento de 48,3%) de dispersión sólida. Se muestran los resultados del análisis fisicoquímico en la tabla 4. El análisis de solventes residuales mostró que la dispersión presentaba menos de 0,5% de THF y MeOH indetectable.

60 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 19,04 µg/ml y 68,09 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 13,50 µg/ml y 51,74 µg/ml\*h, respectivamente.

Tabla 4

Ejemplo	Polímero	API: Polímero	HPLC (% área)	T <sub>g</sub> (°C)	ATG pérdida peso (%)	% THF (p/p)	Higroscopidad (% cambio de peso a 80% HR)
<b>REF</b>			99.39		4.9		<1%
<b>6</b>	PVP-VA	3:7	99.45	117	2.3	0.5	14.4
<b>7</b>	Eudragit L100	3:7	98.63	116	5.9	4.5	7.5
<b>8</b>	HPMCP H-55	3:7	97.30	149	1.7	0.3	7.5
<b>9</b>	CAP	3:7	95.45	179	1.9	0.5	7.8
<b>10</b>	HPMCAS	3:7		113	NA	NA	NA

**Ejemplo 11**5 Dispersión sólida al 60% utilizando PVP-VA

Se preparó una dispersión sólida que contenía 60 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y PVP-VA utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 135,0 mg (rendimiento de 88,2%) de dispersión sólida.

15 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 34,80 µg/ml y 133,76 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 21,88 µg/ml y 84,43 µg/ml\*h, respectivamente.

**Ejemplo 12**25 Dispersión sólida al 60% utilizando Eudragit

Se preparó una dispersión sólida que contenía 60 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y Eudragit L100 utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 88,1 mg (rendimiento de 52,4%) de dispersión sólida.

35 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 26,82 µg/ml y 84,49 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 9,85 µg/ml y 34,89 µg/ml\*h, respectivamente.

**Ejemplo 13**40 Dispersión sólida al 60% utilizando HPMCP

45 Se preparó una dispersión sólida que contenía 60 por ciento en peso de *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y HPMCP H-55 utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de

gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 98,0 mg (rendimiento de 58,0%) de dispersión sólida.

5 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 32,21 µg/ml y 38,28 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 9,96 µg/ml y 38,28 µg/ml\*h, respectivamente.

10 **Ejemplo 14**

Dispersión sólida al 60% utilizando CAP

15 Se preparó una dispersión sólida que contenía 60 por ciento en peso de *N*4-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y CAP utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 74,9 mg (rendimiento de 44,6%) de dispersión sólida.

20 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 51,98 µg/ml y 144,91 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 15,07 µg/ml y 59,69 µg/ml\*h, respectivamente.

25 **Ejemplo 15**

Dispersión sólida al 60% utilizando HPMCAS

30 Se preparó una dispersión sólida que contenía 60 por ciento en peso de *N*4-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y HPMCAS grado M utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 5%, una temperatura de entrada de 80°C a un caudal de 35 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 40°C bajo vacío durante aproximadamente 16 horas. El secado por pulverización rindió 113,3 mg (rendimiento de 67,2%) de dispersión sólida.

35 Se llevó a cabo el ensayo de disolución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. La dispersión sólida se suspendió en H<sub>2</sub>O y se añadió directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC para las especies totales de fármaco (coloidales + libres) era de 26,45 µg/ml y 96,21 µg/ml\*h, respectivamente. La Cmax y AUC para la especie de fármaco libre era de 10,96 µg/ml y 42,83 µg/ml\*h, respectivamente.

40 **Ejemplo 16**

Dispersión sólida al 50% utilizando PVP-PA

45 Se preparó una dispersión sólida que contenía 50 por ciento en peso de *N*4-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxy)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina y PVP-VA utilizando un secador minipulverización Buchi B-290. La dispersión sólida se secó por pulverización a partir de un sistema de solventes de MeOH:THF (1:3), una concentración de solución de pulverización de 3,9%, una temperatura de entrada de 100°C a un caudal de 30 ml/minuto, caudal del gas de secado de 40 m<sup>3</sup>/hora, presión de la boquilla de 80 psig, flujo de gas en la boquilla de 0,66 m<sup>3</sup>/hora y boquilla de 1,5 mm. El secado secundario de la dispersión se llevó a cabo a 50°C bajo vacío durante aproximadamente 72 horas. El secado por pulverización rindió 28,7 g (rendimiento de 72,7%) de dispersión sólida.

50 **Ejemplo 17**

Composición farmacéutica nº 1

55 Pueden prepararse comprimidos que contienen las dispersiones sólidas según cualquiera de los ejemplos 6 a 16

de una manera convencional, que comprende:

Función	Ingrediente	% de la mezcla
Principio farmacéutico activo (IFA).	Dispersión sólida tal como se prepara en el ejemplo 16	50
Desintegrante	Crospovidona - Polyplasdone®	6
Osmógeno	NaCl	5
Osmógeno	KCl	5
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25
Extragranular		
Ligante / Diluyente	Celulosa microcristalina - Avicel®	19,25
Osmógeno	NaCl	4,625
Osmógeno	KCl	4,625
Desintegrante	Poliplasdone	4
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25

5 En una preparación, los comprimidos se prepararon utilizando OPADRY II 85F92727 al 3% en peso como recubrimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de IFA).

### Ejemplo 18

#### Composición farmacéutica nº 2

10 Los comprimidos que contenían las dispersiones sólidas según cualquiera de los ejemplos 2 a 12 pueden prepararse de una manera convencional, que comprenden:

Función	Ingrediente	% de la mezcla
IFA	Dispersión sólida tal como se prepara en el ejemplo 16	50
Desintegrante	Crospovidona - Polyplasdone®	6
Desintegrante	NaHCO <sub>3</sub>	3
Osmógeno	NaCl	5
Osmógeno	KCl	5
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25
Extragranular		
Ligante / Diluyente	Celulosa microcristalina - Avicel®	16,25
Osmógeno	NaCl	4,625
Osmógeno	KCl	4,625
Desintegrante	Poliplasdone	4
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25

15 En una preparación, los comprimidos se prepararon utilizando OPADRY II 85F92727 al 3% en peso como recubrimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de IFA.

### Ejemplo 19

#### Composición farmacéutica nº 3

20 Los comprimidos que contenían las dispersiones sólidas según cualquiera de los ejemplos 2 a 12 pueden prepararse de una manera convencional, que comprenden:

Función	Ingrediente	% de la mezcla
IFA	Dispersión sólida tal como se prepara en el ejemplo 16	50
Desintegrante	Crospovidona - Polyplasdone®	6
Osmógeno	NaCl	10,625
Osmógeno	KCl	10,625
Relleno	Lactosa	21,25
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25

Función	Ingrediente	% de la mezcla
Extragranular		
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0,5
Lubricante	Estearato de magnesio	0,25

En una preparación, los comprimidos se prepararon utilizando OPADRY II 85F92727 al 3% en peso como recubrimiento del comprimido. Los comprimidos contenían 150 mg de IFA.

5 **Ejemplo 20**

Cribado de estabilidad

10 Se llevó a cabo un cribado de estabilidad de las dispersiones secas por pulverización a 40°C y 75% de humedad relativa bajo condiciones abiertas, en viales de vidrio, durante un periodo de 8 días. Se muestran los resultados en la tabla 5.

Tabla 5

Tiempo	HPLC área %			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Estándar	99.39	99.39	99.39	99.39
Como se recibe	99.45	98.63	97.30	95.45
4 días	99.21	96.10	93.03	90.89
8 días	99.35	93.16	86.63	87.15

15 El degradante principal observado fue una impureza carbamato, probablemente debido a la naturaleza ácida de algunos de estos polímeros. El análisis de XRPD durante el curso del estudio no mostró ninguna evidencia de cristalización de ninguna dispersión sólida de los ejemplos 6 a 9.

20 **Ejemplo 21 (referencia)**

Hemietanolato de la base libre N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina

25 Etapa 1: se acopló (E)-N'-(2-ciano-4-(3-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)tioureido)fenil)-N,N-dimetilformimidamida con 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilanilina en acetato de isopropilo:ácido acético (65:35 v/v) a 45°C, rindiendo 1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)tiourea (91%).

30 Etapa 2: se agitó 1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropán-2-il)tiourea en tetrahidrofurano bajo condiciones básicas (NaOH 2,5 N) seguido de la adición de cloruro de p-toluenosulfonilo. Se cargó agua, rindiendo N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina (96%) en forma de una mezcla de polimorfos (generalmente una mezcla que contiene uno o más de entre Forma C, Forma G hemi-THF, Forma G mono-THF, Forma M o Forma P).

35 Etapa 3: se trituró N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina de la etapa 2, en etanol a una temperatura superiora 65°C, proporcionando N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina Forma B en etanol (89%).

40 Se llevaron a cabo los ensayos de dilución a un pH de 6,5 en tampón fosfato. Los cristales (partículas) se suspendieron en H<sub>2</sub>O y se añadieron directamente a la solución tampón a 37°C. Se midió el perfil de disolución durante un periodo de aproximadamente 240 minutos. La Cmax y AUC de las especies de fármaco libre eran de 0,44 µg/ml y 5,49 µg/ml\*h, respectivamente.

45 **Ejemplo 22**

Farmacocinética *in vivo* en perros Beagle

50 Se sometió a ensayo la dispersión sólida del ejemplo 6 frente a una formulación en suspensión micronizada, cristalina (d<sub>v</sub>, 0,9)=3,0 µm) del ejemplo 21 bajo condiciones de ayuno normales, así como con pretratamiento con pentagastrina o famotidina. La dispersión sólida del ejemplo 6 se preparó en forma de una suspensión en agua y se administró por vía oral. La suspensión micronizada del ejemplo 21 se preparó en forma de una suspensión con

SyrSpend® SF Dry reconstituido con agua y se administró por vía oral. Para reducir la variabilidad, los perros Beagle se transfirieron de pentagastrina a famotidina tras un periodo de lavado de 5 días. La pentagastrina es un modificador del pH para modificar el pH gástrico a un valor aproximado de entre 2 y 3 y la famotidina es un modificador del pH para modificar el pH gástrico a un valor aproximado de entre 5 y 7,5 (Zhou, Rong *et al.*, "pH-Dependent Dissolution *in vitro* and Absorption *in vivo* of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model, Pharm. Res. 22(2) (feb. 2005):188-192). En cada grupo se incluyeron cuatro perros Beagle. El grupo A recibió un pretratamiento de pentagastrina, la suspensión micronizada del ejemplo 21, seguido de un periodo de lavado de 5 días, seguido de pretratamiento de famotidina y finalmente la suspensión micronizada del ejemplo 21. El grupo B recibió pretratamiento de pentagastrina, la dispersión sólida del ejemplo 6, seguido de un periodo de lavado de 5 días, seguido de pretratamiento de famotidina y finalmente la dispersión sólida del ejemplo 6. El grupo C recibió la suspensión micronizada del ejemplo 21, seguido de un periodo de lavado de 5 días y finalmente la dispersión sólida del ejemplo 6. SE muestran los resultados en la tabla 6.

Tabla 6

15

Pretratamiento	Formulación de administración	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Ninguno	Suspensión micronizada del ejemplo 21	7,43 $\pm$ 1,77	1,88 $\pm$ 0,35
	Dispersión sólida del ejemplo 6	10,0 $\pm$ 2,7	2,29 $\pm$ 0,54
6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pentagastrina	Suspensión micronizada del ejemplo 21	17,2 $\pm$ 2,7	3,29 $\pm$ 0,13
	Dispersión sólida del ejemplo 6	13,0 $\pm$ 3,6	3,12 $\pm$ 0,62
40 mg/kg de famotidina	Suspensión micronizada del ejemplo 21	1,74 $\pm$ 0,39	0,514 $\pm$ 0,092
	Dispersión sólida del ejemplo 6	6,32 $\pm$ 2,88	1,45 $\pm$ 0,54

Los términos y expresiones "comprende", "que comprende", "incluye" y "que incluye", utilizados en la presente memoria y en las reivindicaciones a continuación, pretenden especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas indicadas, pero no excluyen la presencia o adición de otra u otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

20

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispersión sólida amorfa que comprende *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina amorfa o (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol amorfo y un polímero en dispersión, para la utilización en el tratamiento de las metástasis cerebrales en un paciente con cáncer de mama ErbB2+.
- 10 2. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 1, en la que la dispersión sólida se administra como una forma de dosificación oral, preferentemente como un comprimido.
- 15 3. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la dispersión sólida se utiliza en combinación con otro agente terapéutico.
- 20 4. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 3, en la que el agente terapéutico se selecciona de entre trastuzumab, capecitabina, bevacizumab, paclitaxel y docetaxel.
- 25 5. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 3, en la que la dispersión sólida se utiliza en combinación con trastuzumab.
- 30 6. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 3, en la que la dispersión sólida se utiliza en combinación con capecitabina.
- 35 7. Dispersión sólida amorfa para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la dispersión sólida se utiliza tras el tratamiento previo para el cáncer cerebral o el cáncer de mama.
- 40 8. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 7, en la que el tratamiento previo para el cáncer cerebral o el cáncer de mama se selecciona de entre cirugía, radioterapia y quimioterapia o mezclas de las mismas.
- 45 9. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 8, en la que el tratamiento previo para el cáncer cerebral se selecciona de entre cirugía, radioterapia externa convencional, radioterapia conformada tridimensional, radioterapia de intensidad modulada, radiocirugía estereotáctica, radioterapia estereotáctica fraccionada, radioterapia de protones, radioterapia interna o de implante, temozolomida, bevacizumab, carmustina, lomustina, procarbazina, vincristina, terapia de campos en el tratamiento de tumores, everolimus, procarbazina, lomustina, cisplatino, carboplatino y metotrexato o mezclas de los mismos, y el tratamiento previo para el cáncer de mama se selecciona de entre lumpectomía, mastectomía parcial, mastectomía segmentaria, mastectomía total, mastectomía radical modificada, radiación externa, radiación interna, metotrexato, formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, ado-trastuzumab emtansina, doxorubicina, fluorouracilo, everolimus, anastrozol, exemestano, capecitabina, ciclofosfamida, docetaxel, epirubicina, exemestano, toremifeno, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, trastuzumab, ixabepilona, lapatinib, tamoxifeno, pertuzumab y toremifeno, o mezclas de los mismos.
- 50 10. Dispersión sólida amorfa para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que se utiliza *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina.
- 55 11. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 10, en la que se administra *N*4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)-*N*6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolín-4,6-diamina desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.000 mg al día, preferentemente desde aproximadamente 25 a aproximadamente 1.600 mg al día, más preferentemente desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1.600 mg al día.
- 60 12. Dispersión sólida amorfa para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que se utiliza (2-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol.
- 65 13. Dispersión sólida amorfa para la utilización según la reivindicación 12, en la que se administra (2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridín-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)quinazolín-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol desde aproximadamente 25 a aproximadamente 1.800 mg al día, preferentemente desde aproximadamente 25 a aproximadamente 1.600 mg al día, más preferentemente desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1.600 mg al día.

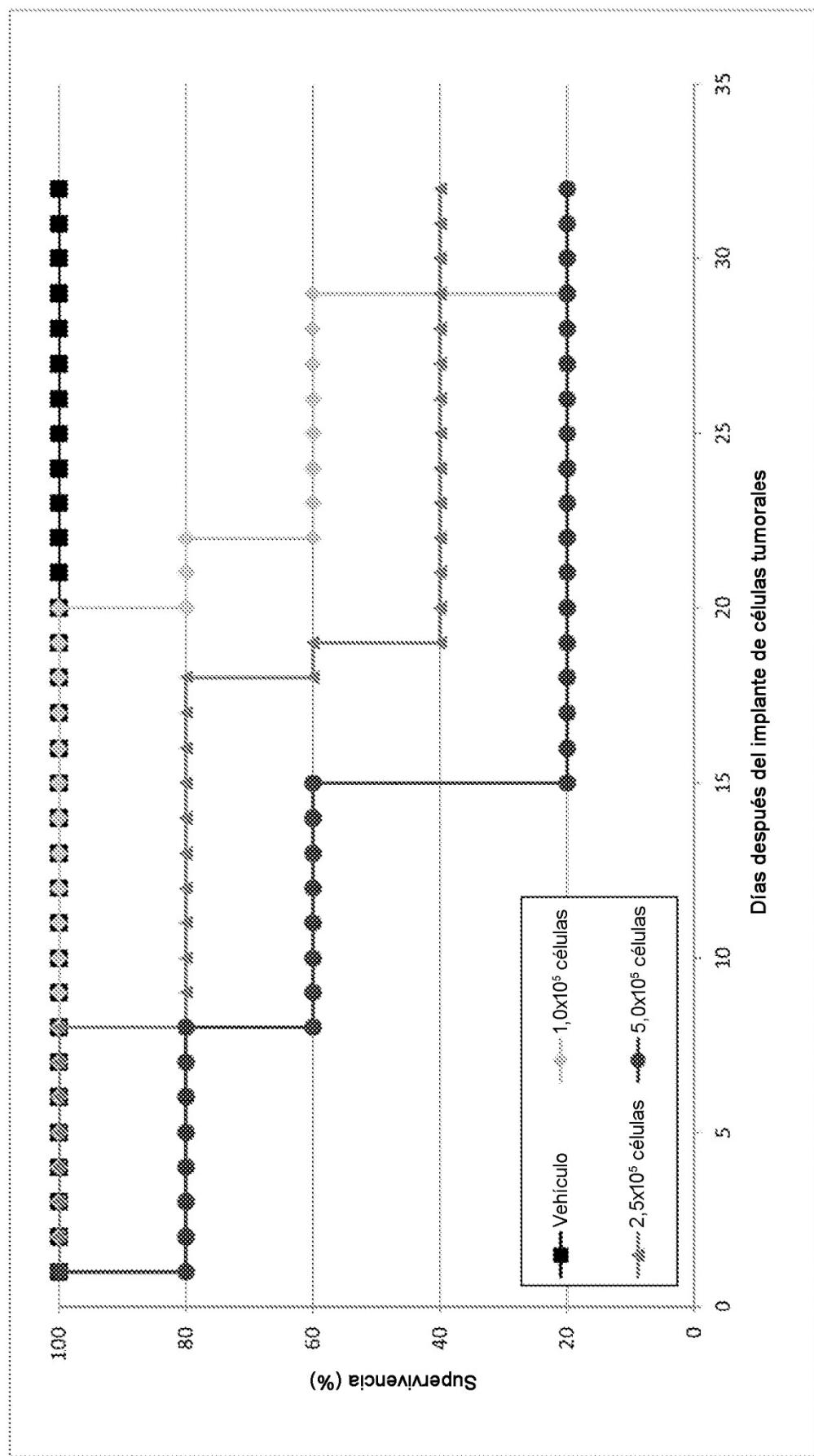
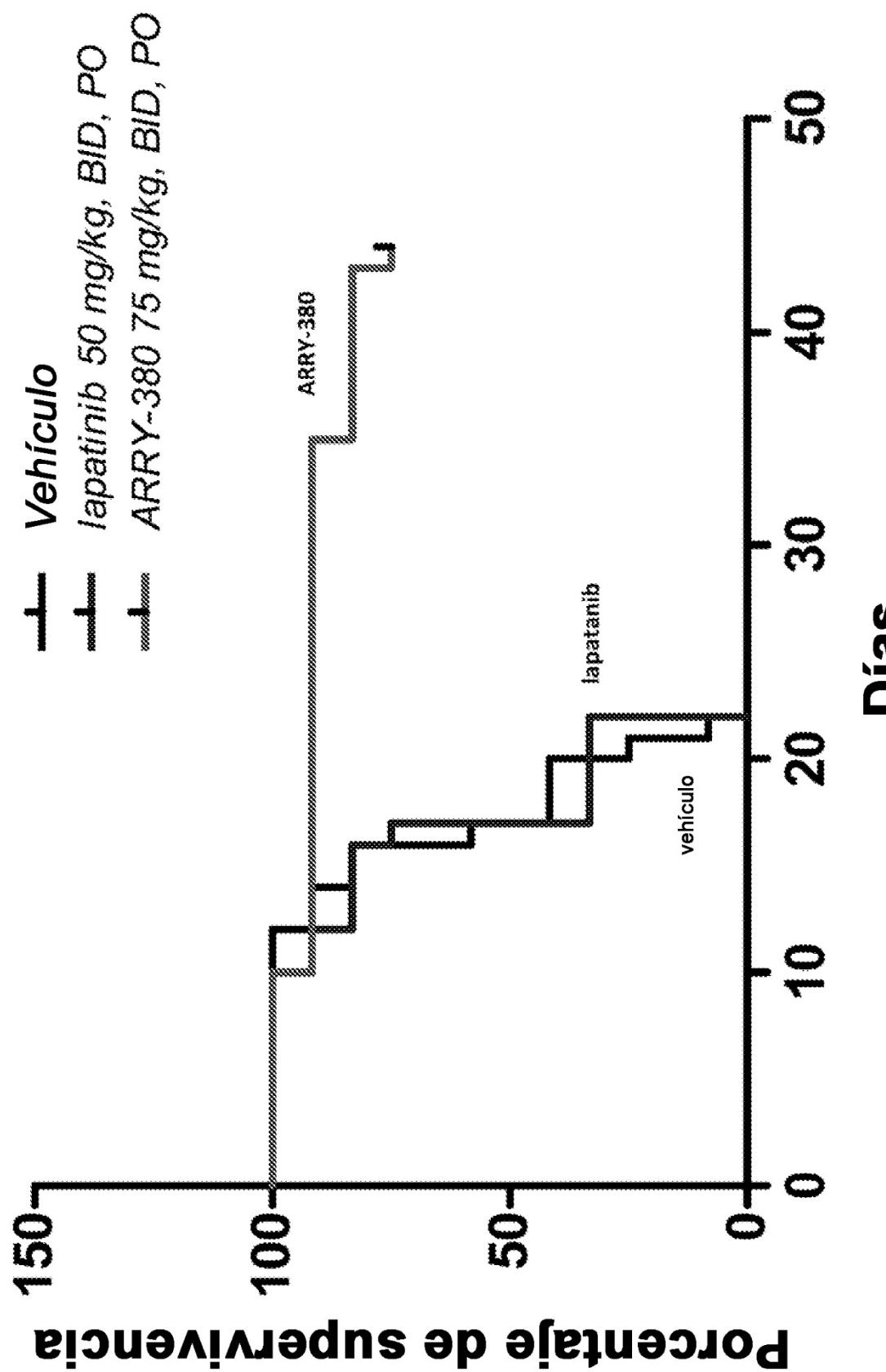


FIGURA 1



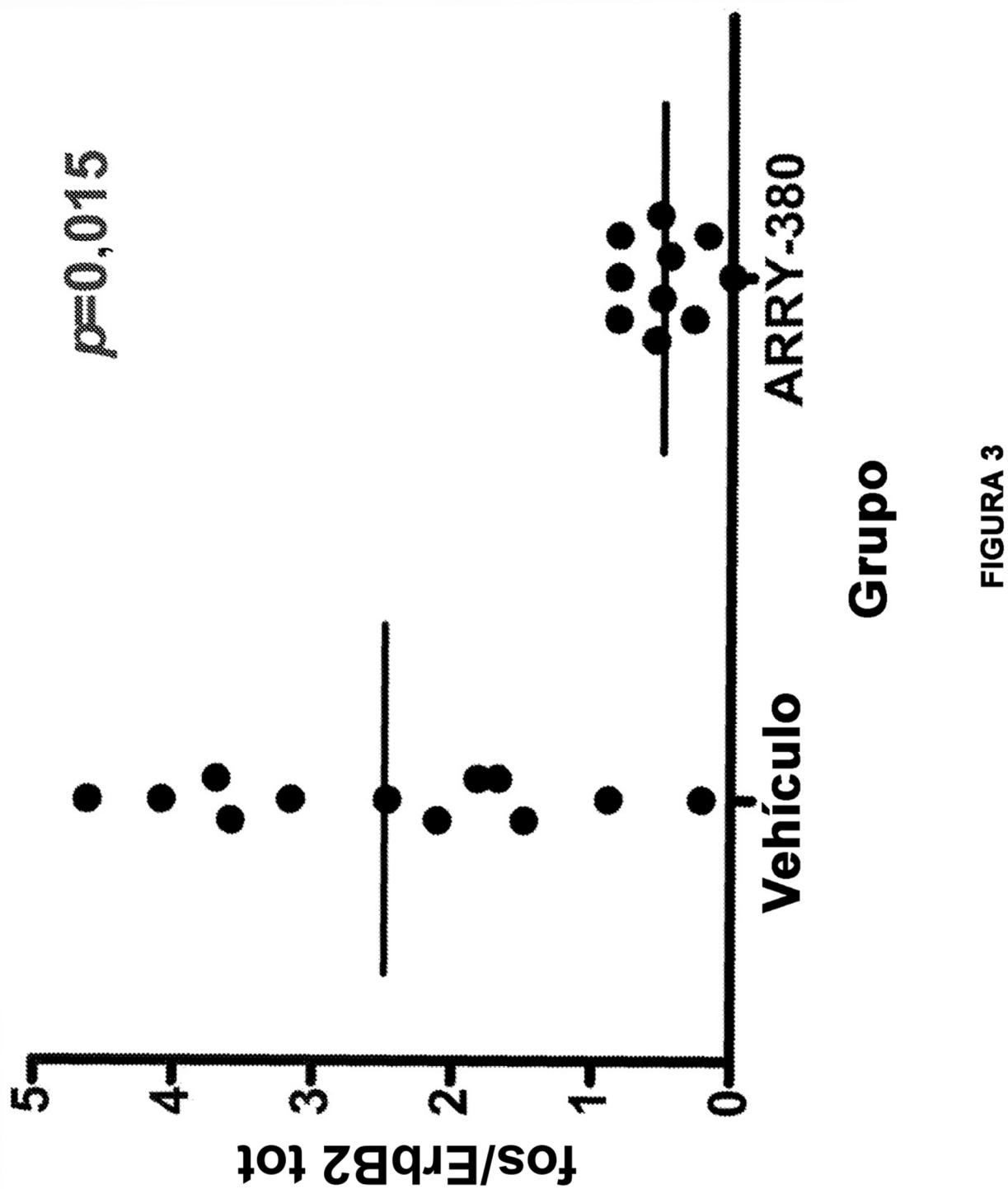
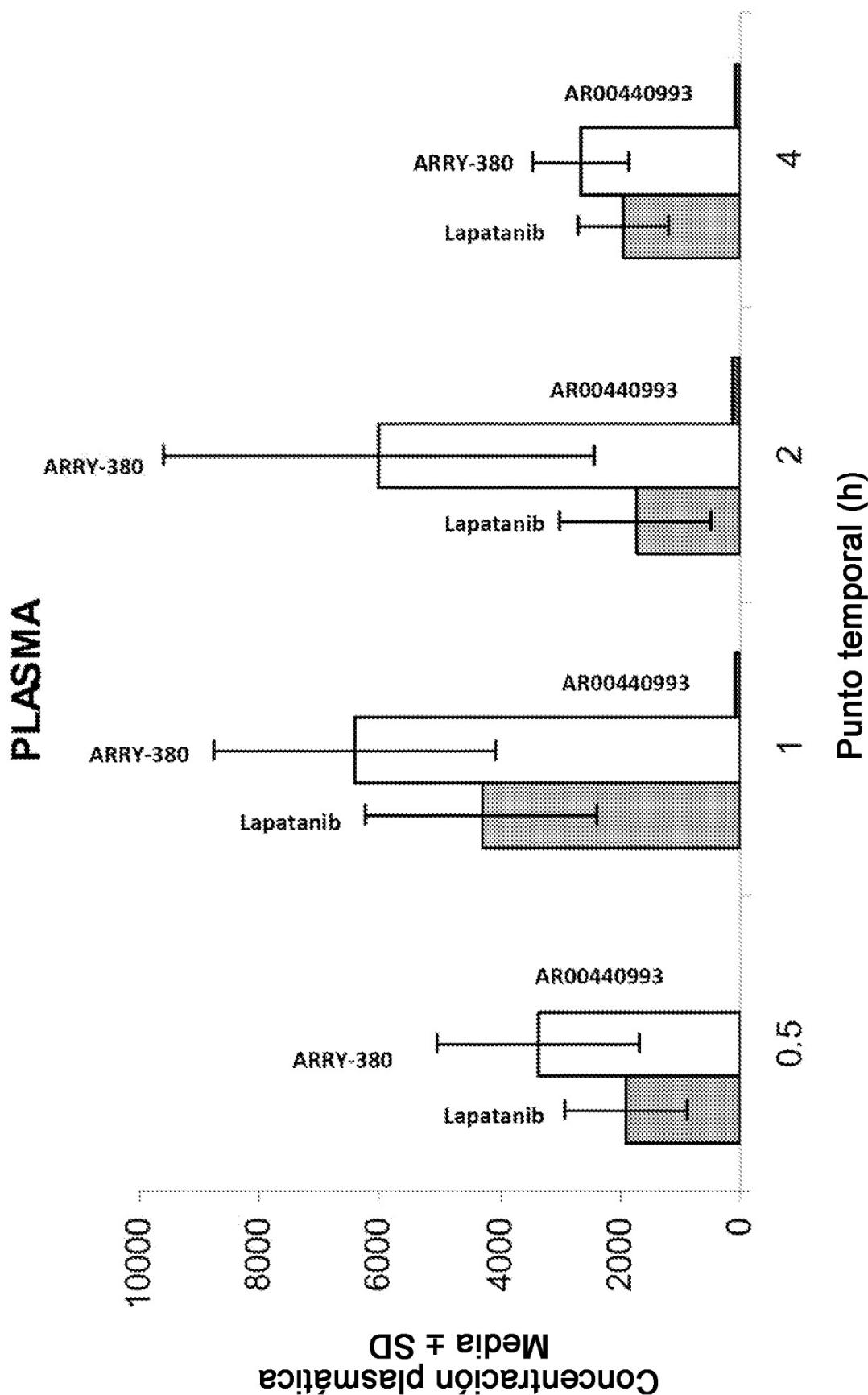


FIGURA 3

**FIGURA 4**

## CEREBRO

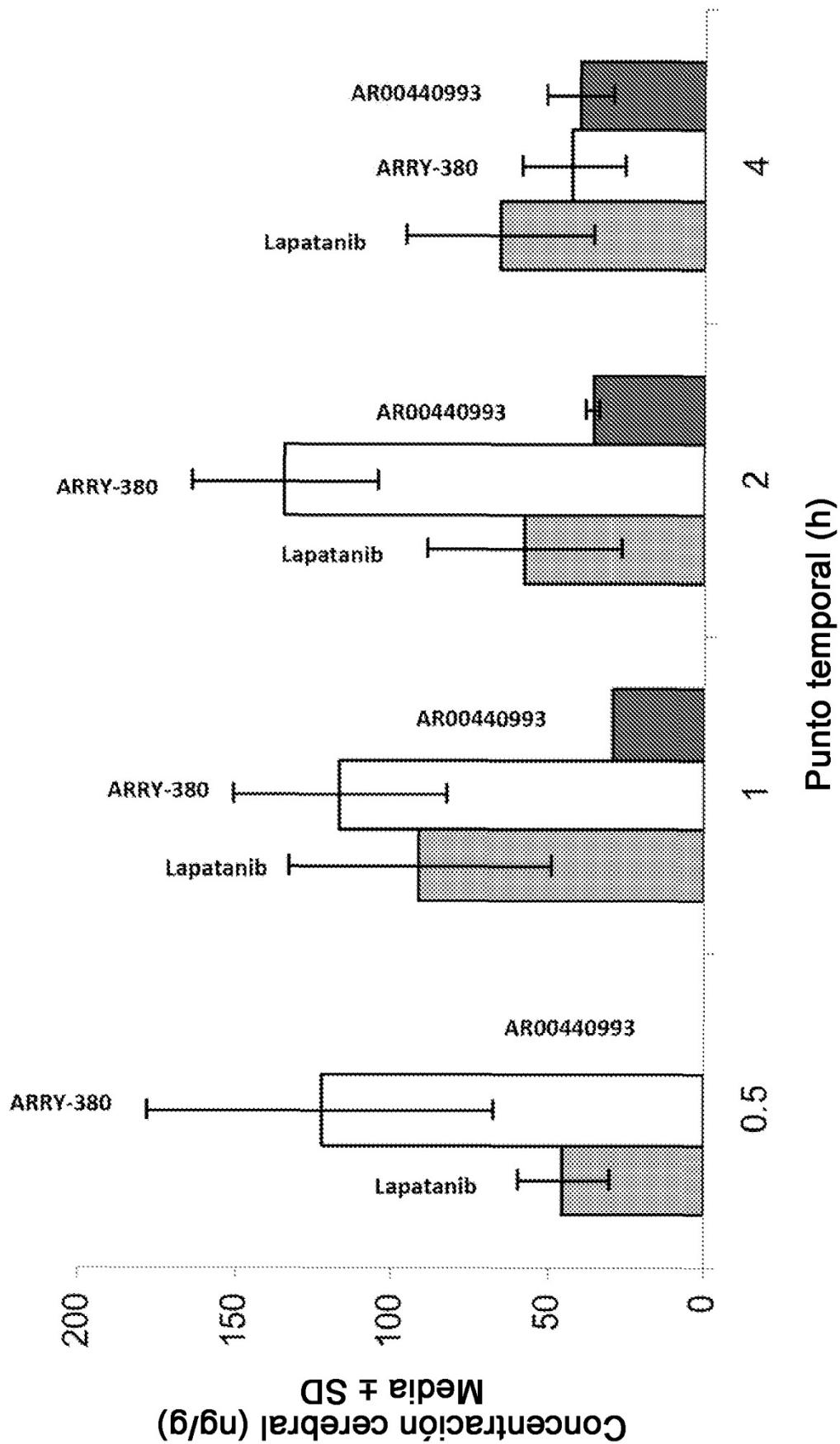


FIGURA 5

