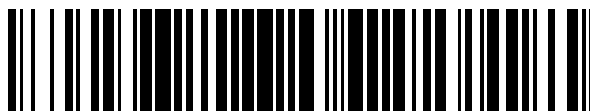


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 625**

51 Int. Cl.:
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10178116 .9**
96 Fecha de presentación: **07.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2305263**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Formas amorfas estabilizadas de mestilato de imatinib**

30 Prioridad:
07.06.2007 EP 07109816

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:
GONCALVES, ELISABETE;
KALB, OSKAR;
MUTZ, MICHAEL y
WIRTH, WOLFGANG

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 391 625 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

Formas amorfas estabilizadas de mesilato de imatinib

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, en las que el principio de formulación se selecciona de (a) ciertas dispersiones sólidas tal como se describe adicionalmente más adelante y (b) co-molienda en seco con ciertos excipientes tal como también se describe adicionalmente más adelante; al uso de tales composiciones farmacéuticas para el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, especialmente seres humanos, y al uso de tales principios de formulación que estabilizan la forma amorfa de mesilato de imatinib como producto intermedio para la preparación de composiciones farmacéuticas.

10 Antecedentes de la invención

Es bien conocido que las moléculas pueden ordenarse para formar diferentes polimorfos de cristal. Los polimorfos tienen la misma composición, pero exhiben diferentes propiedades en estado sólido como, por ejemplo, estabilidad o solubilidad.

15 La preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, también conocida como imatinib, y su uso, especialmente con un agente antitumoral, se describen en el ejemplo 21 del documento US 5.521.184. El compuesto se muestra a modo de ejemplo en estas publicaciones solo en forma libre (no como una sal).

20 El mesilato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, también conocido como mesilato de imatinib o STI571, así como su forma de cristal alfa y beta, se describen en el documento US 6.894.051. El mesilato de imatinib es el principio activo del fármaco Gleevec® (Glivec®), que es un medicamento aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) y los tumores estromales gastrointestinales (GIST) así como para varios trastornos proliferativos poco comunes.

25 En el documento US 6.894.051 se notifica que la modificación de cristal beta del mesilato de imatinib es termodinámicamente más estable que la forma alfa a temperatura por debajo de 140°C. Además, ambas formas son termodinámicamente más estables que la forma amorfa de mesilato de imatinib. Las diferentes estabilidades tienen el efecto de que la forma amorfa meta-estable de mesilato de imatinib conlleva el riesgo de conversión en una modificación más estable, tal como la forma de cristal alfa o beta.

30 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la forma amorfa de mesilato de imatinib puede estabilizarse a través de diversos principios de formulación. Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de principios de formulación que estabilizan la forma amorfa de mesilato de imatinib como producto intermedio para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de mesilato de imatinib, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden tal principio de formulación y mesilato de imatinib amorfo. Más específicamente, la presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden principios de formulación que pueden estabilizar la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, 35 opcionalmente junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que el principio de formulación se selecciona de (a) dispersiones sólidas, comprendiendo la dispersión sólida al menos un excipiente adicional, que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos; y (b) co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metales 40 alcalino-térreos.

45 La expresión "estabilizar mesilato de imatinib en la forma amorfa" tal como se usa en el presente documento, significa especialmente que el mesilato de imatinib se mantiene en la forma amorfa tras 1 mes de almacenamiento a 40°C a 75% de humedad relativa. El término "mesilato de imatinib en la forma amorfa" designa una modificación de mesilato de imatinib, que no muestra ningún reflejo en diagramas de rayos X que pudieran correlacionarse con reflejos observados para una modificación cristalina del mesilato de imatinib, especialmente la forma de cristal alfa o beta de mesilato de imatinib.

En comparación con las formas cristalinas de mesilato de imatinib, una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib ofrece varias ventajas que incluyen ventajas económicas y una mayor velocidad de disolución.

50 El material cristalino generalmente se obtiene a través de un proceso de cristalización, que constituye una etapa de fabricación adicional. En particular, la cristalización completa en disolución madre a menudo es una etapa del procedimiento que lleva mucho tiempo, comprometiendo así la capacidad de producción. Por tanto, una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib es una alternativa atractiva para formas cristalinas desde puntos de vista económicos.

En general, las formas amorfas de una sustancia muestran una velocidad de disolución superior que las formas cristalinas de la misma sustancia. Además, una alta velocidad de disolución puede dar como resultado disoluciones sobresaturadas. La velocidad de disolución superior, así como la solución sobresaturada potencialmente obtenida, también pueden dar como resultado una mejor biodisponibilidad de la forma amorfa de una sustancia en comparación con su forma cristalina. Por tanto, podría absorberse la misma cantidad de fármaco por un paciente obteniendo una dosis inferior de un fármaco dado. Esto reduce el riesgo de efectos secundarios locales en los pacientes producidos por materiales no absorbidos y también tiene un efecto sobre el ahorro de costes.

Descripción detallada de la invención

Los principios de formulación descritos en el presente documento pueden usarse como materiales de partida para la fabricación de composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos, suspensiones, polvos, sobres, cápsulas o supositorios, que comprenden mesilato de imatinib amorfo. Dependiendo de la composición específica usada, estas composiciones pueden aplicarse, por ejemplo, por vía oral, rectal, vaginal o a través de inhalación.

1. Dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas de la presente invención comprenden mesilato de imatinib amorfo y al menos un excipiente adicional seleccionado de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos. Los ejemplos representativos de derivados de celulosa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (HC), acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), carboximetilcelulosa (CMEC). Otros excipientes adecuados en formulaciones de dispersión sólida incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico) (PVA) y copolímeros de los mismos con PVP o con otros polímeros, poli(acrilatos, urea, quitosano y glutamato de quitosano, sorbitol u otros polioles tales como manitol.

Opcionalmente, las dispersiones sólidas comprenden además al menos un tensioactivo tal como dodecilsulfato de sodio (SDS), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano tales como Twee[®]80, sales biliares tales como desoxicolato de sodio, mono-ésteres de polioxietileno de un ácido graso saturado tal como Solutol[®] HS 15, ésteres de ácido succínico de tocoferilo y polietilenglicol solubles en agua tales como vitamina E TPGS.

Las dispersiones sólidas pueden contener mesilato de imatinib amorfo en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 80%; por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 80%, del 0,1% a aproximadamente el 70%, tal como del 1% al 60%, por ejemplo, el 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o 60%. El excipiente polimérico puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta el 99,99% en peso de la composición. Cuando está presente un tensioactivo, generalmente puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, por ejemplo, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% en peso, por ejemplo del 1% al 15% en peso, tal como del 5% al 15% en peso de la composición.

En una realización de la invención, el derivado de celulosa se selecciona de hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS). La dispersión sólida en tal caso comprende preferiblemente entre el 50 y el 90% en peso del derivado de celulosa y del 10 al 50% en peso de mesilato de imatinib.

Si se emplea polivinilpirrolidona como excipiente adicional en la dispersión sólida, la dispersión sólida preferiblemente comprende entre el 50 y el 90% en peso de polivinilpirrolidona y del 10 al 50% en peso de mesilato de imatinib amorfo.

Los polietilenglicoles adecuados son especialmente polietilenglicol 8000 y polietilenglicol 6000. La dispersión sólida preferiblemente comprende entre el 50 y 90% en peso de un polietilenglicol y del 10 al 50% en peso de mesilato de imatinib amorfo.

Un copolímero de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) es en particular Pluronic F68. La dispersión sólida preferiblemente comprende entre el 50 y el 90% en peso de un copolímero de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y del 10 al 50% en peso de mesilato de imatinib amorfo.

Eudragit[®]L-100-55 y Eudragit[®]E-100 son polimetacrilatos adecuados para la presente invención. La dispersión sólida preferiblemente comprende entre el 50 y el 90% en peso de un polimetacrilato y del 10 al 50% en peso de mesilato de imatinib amorfo.

Opcionalmente, pueden añadirse tensioactivos a la dispersión sólida. En tal caso, normalmente del 1 al 10% en peso, preferiblemente del 2 al 4% en peso del excipiente mencionado anteriormente se sustituye por un tensioactivo.

En una realización preferida de la invención, las composiciones de dispersión sólida se preparan a través de extrusión en estado fundido.

2. Co-molienda con excipientes

5 En una realización de la presente invención, el principio de formulación para estabilizar mesilato de imatinib amorfo es la co-molienda con excipientes seleccionados. En dicha realización, el mesilato de imatinib amorfo puede someterse a co-molienda en seco o co-molienda en húmedo con los excipientes añadidos.

10 Para la co-molienda en seco, el excipiente añadido puede seleccionarse de polivinilpirrolidona, por ejemplo, PVPK30, derivados de celulosa, tales como, pero sin limitarse a, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-P), metilcelulosa (MC) y sílices y silicatos de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sílices pirogénicas, sílices precipitadas, silicatos de calcio, tales como Zeopharm[®]600, o aluminosilicatos de magnesio, tales como Neusilin US2.

Los principios de formulación obtenidos a través de co-molienda en seco preferiblemente comprenden entre el 10 y el 50%, más preferiblemente del 30 al 50% en peso de mesilato de imatinib amorfo.

15 3. Métodos de uso de la forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib

Las formas amorfas estabilizadas de mesilato de imatinib poseen valiosas propiedades farmacológicas y, por ejemplo, pueden usarse como agente antitumoral o como agente para tratar reestenosis.

20 La presente invención se refiere especialmente al uso de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento que comprende la forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib en el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

La actividad antiproliferativa, especialmente antitumoral, de la sal de adición de ácido metanosulfónico de un compuesto de fórmula I *in vivo*, por ejemplo, se describe para el tratamiento de tumores dependientes de abl en Nature Med. 2, 561-6 (1996).

25 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de GIST metastásico inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia mieloide crónica pediátrica positiva para el cromosoma Filadelfia, leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia, glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

30 En realizaciones preferidas, la presente invención se refiere al uso de una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib en el tratamiento de uno de los trastornos enumerados a continuación:

1. GIST,

2. leucemia mieloide crónica avanzada,

3. leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada,

35 4. leucemia mieloide crónica pediátrica positiva para el cromosoma Filadelfia,

5. leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia,

6. glioblastoma multiforme, preferiblemente en combinación con hidroxiurea,

7. dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP),

8. síndrome hipereosinofílico (HES),

40 9. leucemia mielomonocítica crónica (CMML), y

10. fibrosis pulmonar idiopática.

Dependiendo de la especie, la edad, el estado del individuo, el modo de administración y el cuadro clínico en cuestión, se administran dosis eficaces, por ejemplo, dosis diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib, que corresponden a aproximadamente 100-2000 mg, preferiblemente 200-1000 mg, especialmente 250-800 mg de mesilato de imatinib, a animales de sangre caliente con un peso corporal de aproximadamente 70 kg.

5 Preferiblemente, las dosificaciones diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib, que corresponden a aproximadamente 400 mg o 600 mg de mesilato de imatinib, se administran por vía oral una vez al día, preferiblemente junto con un alimento y un vaso grande de agua (aproximadamente 200 ml). Preferiblemente, se administran dosis diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de imatinib, que corresponden a aproximadamente 800 mg de mesilato de imatinib, en la forma de dosificaciones de 400 mg dos veces al día junto

10 con alimentos.

En una realización, el principio de formulación se proporciona en la forma de una cápsula, que es una cápsula de gelatina dura que contiene una combinación de polvo seco. La cubierta de la cápsula preferiblemente contiene gelatina y dióxido de titanio, así como también óxido de hierro rojo. La razón de peso de relleno de la cápsula con respecto a la cubierta de la cápsula preferiblemente es de entre aproximadamente 100:25 y 100:50, más preferiblemente de entre 100:30 y 100:40.

15

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

(a) una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, especialmente en la que el principio de formulación se selecciona de (i) dispersiones sólidas, comprendiendo la dispersión sólida al menos un excipiente adicional, que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos; y (ii) co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metales alcalino-térreos,

20

(b) una cápsula que comprende un principio de formulación tal como se definió anteriormente que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que contiene una cantidad mesilato de imatinib amorfo estabilizado que corresponde a 50 mg y 200 mg de mesilato de imatinib, y, opcionalmente, en la que la cubierta contiene gelatina y/o, en la que la cubierta contiene dióxido de titanio y/o en la que la cubierta contiene óxido de hierro rojo. En una cápsula de este tipo, la razón de peso de relleno de la cápsula con respecto a la cubierta de la cápsula es de entre aproximadamente 100:25 y 100:50, especialmente de entre 100:30 y 100:40;

25

30

(c) un comprimido que comprende un principio de formulación tal como se definió anteriormente que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, opcionalmente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende en particular una cantidad de mesilato de imatinib amorfo estabilizado que corresponde a 100 mg, 400 mg u 800 mg de mesilato de imatinib;

35

(d) una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de GIST metastásico inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia mieloide crónica pediátrica positiva para el cromosoma Filadelfia, leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia, glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES) y leucemia mielomonocítica (CMML);

40

(e) el uso de un principio de formulación tal como se definió anteriormente que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib como producto intermedio para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de mesilato de imatinib.

45

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. Los ejemplos enumerados a continuación describen formulaciones en las que no se detecta ningún fármaco cristalino después de 1 mes de almacenamiento a 40°C/75% de HR.

50

Ejemplo 1

Este ejemplo enumera composiciones de dispersión sólida representativas de mesilato de imatinib amorfo (tabla 1) y describe la elaboración de una dispersión sólida según la invención. Se formula mesilato de imatinib (forma de cristal beta) como una dispersión sólida usando tecnología de cribado de alto rendimiento (*high throughput screening*, HTS) tal como sigue. Primero se disuelve una cantidad de mesilato de imatinib en un disolvente adecuado (etanol al 95% o acetona:etanol:agua (50:40:10)) para proporcionar una disolución madre (25 mg/ml). Después se dispensa un volumen adecuado de esta disolución (de 40 a 200 µl) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos HTS Crissy Platform para suministrar la cantidad deseada de mesilato de imatinib (de 1 a 5 mg) a cada pocillo. Entonces se evapora el disolvente hasta la sequedad. Se disuelve o suspende una cantidad de cada excipiente en un disolvente

5 adecuado (etanol al 95% o acetona:etanol:agua (50:40:10)) para proporcionar una disolución madre (25 mg/ml). Después se añade un volumen adecuado de la disolución madre del excipiente (de 40 a 360 μ L) a cada pocillo que contiene una cantidad de mesilato de imatinib. Se mezcla el contenido de cada pocillo y se evapora el disolvente hasta la sequedad. Se explora la placa de 96 pocillos usando difracción de rayos X de muestra en polvo (XRPD) para monitorizar la presencia de un caldo de mesilato de imatinib cristalino antes y después del almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% de HR.

Tabla 1 – Composiciones de dispersión sólida representativas de mesilato de imatinib amorfo preparadas a través del método de evaporación de disolvente

Mesilato de imatinib (% en peso)	Tipo de excipiente	Excipiente (% en peso)	Composición de disolvente
Derivados de celulosa			
10	hidroxipropilcelulosa (HPC)	90	Etanol al 95%
50	HPC	50	Etanol al 95%
10	hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	90	Acetona:etanol:agua (50:40:10)
50	HPMC	50	Acetona:etanol:agua (50:40:10)
10	Acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS)	90	Etanol al 95%
50	HPMC-AS	50	Etanol al 95%
Polivinilpirrolidona			
10	Polivinilpirrolidona (PVPK30)	90	Etanol al 95%
50	PVPK30	50	Etanol al 95%
Polietilenglicoles			
10	Polietilenglicol 6000 (PEG6000)	90	Etanol al 95%
50	PEG6000	50	Etanol al 95%
10	Polietilenglicol 8000 (PEG8000)	90	Acetona:etanol:agua (50:40:10)
50	PEG8000	50	Etanol al 95%
Copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno)			
10	Pluronic F68	90	Etanol al 95%
30	Pluronic F68	70	Etanol al 95%
50	Pluronic F68	50	Acetona:etanol:agua (50:40:10)

ES 2 391 625 T3

(continuación)

Mesilato de imatinib (% en peso)	Tipo de excipiente	Excipiente (% en peso)	Composición de disolvente
Polimetacrilatos			
10	Eudragit® E-100	90	Etanol al 95%
30	Eudragit® E-100	70	Etanol al 95%
10	Eudragit® L-100-55	90	Etanol al 95%
30	Eudragit® L-100-55	70	Etanol al 95%
Composiciones que comprenden polímeros de cada clase y un tensioactivo			
10	HPC / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	HPC / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	HPMC / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	HPMC / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	HPMC-AS / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	HPMC-AS / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	PVPK30 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	PVPK30 / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	PEG6000 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	PEG8000 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	Pluronic F68 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	Pluronic F68 / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	Eudragit® E-100 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	Eudragit® E-100 / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%
10	Eudragit® L-100-55 / vitamina E TPGS	48 / 2	Etanol al 95%
10	Eudragit® L-100-55 / Solutol HS 15	48 / 2	Etanol al 95%

Ejemplo 2

- 5 Este ejemplo enumera composiciones de mesilato de imatinib – excipiente representativas sometidas a co-molienda en seco (tabla 2) e ilustra la elaboración de la composición según la invención. Se somete a co-molienda mesilato de imatinib (forma amorfa) con excipientes en estado seco, tal como sigue. Se mezcla una combinación (2,5 g de cantidad total) de mesilato de imatinib y excipiente con perlas de zircona (5 g, 3 mm de diámetro) durante 10 minutos en un agitador Turbula de sobremesa antes de iniciar el experimento de molienda. Entonces se transfiere una
- 10 cantidad adecuada de la combinación de mesilato de imatinib/excipiente/perlas de zircona (3,75 g) al recipiente de molienda de un molino de vibración, y se muele durante 2 horas a temperatura ambiente y 1000 rpm. Se analiza el polvo final a través de XRPD antes y después del almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% de HR.

Tabla 2 – Composiciones de mesilato de imatinib – excipientes representativas sometidas a co-molienda en seco

Mesilato de imatinib (% en peso)	Tipo de excipiente	Excipiente (% en peso)
30	HPMC	70
30	PVPK30	70
50	PVPK30	50
30	Silicato de calcio precipitado (Zeopharm® 600)	70

Ejemplo 3

5 Este ejemplo enumera composiciones de dispersión sólida representativas de mesilato de imatinib amorfo (tabla 3) preparadas a través de extrusión en estado fundido, e ilustra la elaboración de la composición según la invención.

10 Se combina mesilato de imatinib (forma amorfa) con excipientes tal como sigue. Se prepara una combinación que comprende el 50% en peso de mesilato de imatinib y el 50% en peso de excipiente (enumerados en la tabla 4) en un mortero y mano de mortero antes de iniciar el experimento de extrusión. Entonces se transfiere la combinación al recipiente de extrusión de un extrusor Haake mini lab, y se procesa durante x horas a 165°C y 170°C para Eudragit L100-55 y PVPK30, respectivamente. El producto extruido final se reduce a polvo usando un mortero y mano de mortero y se analiza a través de XRPD y DSC tanto antes como después del almacenamiento durante 1 mes y 4 meses a 40°C/75% de HR.

Tabla 3 – Composiciones de dispersión sólida representativas de mesilato de imatinib preparadas a través de extrusión en estado fundido

Mesilato de imatinib (% en peso)	Tipo de excipiente	Excipiente (% en peso)
50	PVPK30	50
50	Eudragit L100-55	50

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, opcionalmente junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el principio de formulación se selecciona de (a) dispersiones sólidas, comprendiendo la dispersión sólida al menos un excipiente adicional, que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos; y (b) co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metales alcalino-térreos.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el principio de formulación es una dispersión sólida, comprendiendo la dispersión sólida al menos un excipiente adicional, que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el principio de formulación es una co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-P) o metilcelulosa (MC), y sílices y silicatos de metales alcalino-térreos.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de GIST metastásico inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia mieloide crónica pediátrica positiva para el cromosoma Filadelfia, leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia, glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML).
- 25 5. Uso de un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib como producto intermedio para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de mesilato de imatinib, en el que el principio de formulación se selecciona de (a) dispersiones sólidas, comprendiendo la dispersión sólida al menos un excipiente adicional, que se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/poli(óxido de etileno) y polimetacrilatos; y (b) co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metales alcalino-térreos.