

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 949**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09774527 .7**

96 Fecha de presentación: **02.07.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2309987**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54

Título: **Proceso de granulación en estado fundido**

30

Prioridad:  
**03.07.2008 US 133851**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.01.2013**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.01.2013**

73

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

72

Inventor/es:  
**QIU, ZHIHUI;**  
**LI, SHOUFENG y**  
**BENJAMIN, DANIEL, ELIOT**

74

Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 393 949 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

Proceso de granulación en estado fundido

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para elaborar formas sólidas de dosificación oral en las cuales el compuesto terapéutico es un compuesto de quinolina. El proceso destaca el uso de granulación en estado fundido con una extrusora. Tales formas sólidas de dosificación oral son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades proliferantes que incluyen cáncer.

Antecedentes de la Invención

Sumario de la Invención

10 La presente invención se refiere al proceso de granulación farmacéutica que puede convertir una polimorfa o una mezcla de formas físicas diferentes indeseables del ingrediente farmacéutico activo en la forma deseada y asegurar que solamente esté presente la forma deseable en el producto de fármaco. Para la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, la elaboración de la forma anhidra clínica deseable tiende a tener forma de monohidrato como impureza, que es menos soluble. Sin embargo, la forma de monohidrato puede convertirse completa e irreversiblemente en la forma anhidra a una temperatura superior a 140°C. En la invención actual, se usa la granulación en estado fundido para proporcionar la elevada temperatura para producir gránulos de la forma anhidra pura independientemente de que la composición del material de partida sea monohidrato o mezcla de formas de monohidrato y anhidrato.

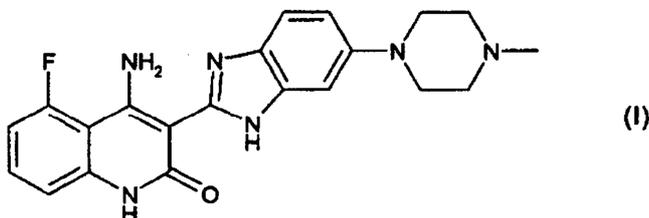
Descripción Detallada de la Invención

20 La presente invención se refiere a un proceso para preparar composiciones farmacéuticas, especialmente formas sólidas de dosificación oral, de un compuesto de quinolida, en particular, la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il] quinolin-2(1H)-ona. El proceso de la invención destaca la granulación en estado fundido, usando una extrusora.

25 Como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" significa una mezcla que contiene un compuesto terapéutico para ser administrado a un mamífero, por ejemplo un humano, con el fin de evitar, tratar o controlar una enfermedad o afección en particular que afecta al mamífero.

30 Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico oportuno, adecuados para contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente humanos, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y otras complicaciones problemáticas conmensuradas con una proporción razonable de riesgo/beneficio.

"Compuesto terapéutico", como se usa en la presente, es 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona y tiene la fórmula (I):



35 El compuesto terapéutico es la forma de sal de ácido láctico del compuesto de fórmula (I) que es la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona.

WO 2006/127926 proporciona información de formas polimorfa y de solvato de la 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona.

WO 2007/064719 divulga un proceso para elaborar gránulos que comprenden sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona mediante granulación en húmedo.

40 Como se usa en la presente, el término "excipiente de granulación" se refiere a cualquier material o sustancia

farmacéuticamente aceptable que puede granularse en fundido con compuestos terapéuticos como se describe adicionalmente más adelante. El excipiente de granulación, por ejemplo, puede ser un polímero o un material no polimérico.

5 Como se usa en la presente, el término "polímero" se refiere a un polímero o mezcla de polímeros que tiene una temperatura de transición vítrea, una temperatura de reblandecimiento o una temperatura de fusión por sí misma o en combinación que no excede del punto de fusión (o intervalo de fusión) del compuesto terapéutico. La temperatura de transición vítrea ("Tg") es la temperatura a la cual tales características del polímero cambian de aquellas de masa altamente viscosa a aquellas de relativamente menos viscosa. Los tipos de polímero incluyen, pero no están limitados a, polímeros solubles en agua, que se hinchan con agua, insolubles en agua y combinaciones de los  
10 precedentes.

Ejemplos de polímeros incluyen, pero no están limitados a:

homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, por ejemplo, homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo;

15 ésteres de celulosa y éteres de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa y etilcelulosa) hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilalquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), ftalatos de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y succinatos de celulosa (por ejemplo, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa);

óxidos de polialquileo de alto peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

20 poliacrilatos y polimetacrilatos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo));

poliacrilamidas;

25 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado;

poli (alcohol vinílico); y

oligo- y polisacáridos, tales como carragenanos, galactomananos y goma xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.

30 Como se usa en la presente, el término "plastificante" se refiere a un material que puede ser incorporado en la composición farmacéutica con el fin de disminuir la temperatura de transición vítrea y la viscosidad en estado fundido de un polímero mediante el aumento del volumen libre entre las cadenas del polímero. Los plastificantes, por ejemplo, incluyen, pero no están limitados a, agua; sorbitol; ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, triacetina); poli(óxidos de alquileo) de bajo peso molecular (por ejemplo, poli(etilenglicoles), poli(propilenglicoles), poli(etilen/propilenglicoles)); glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol; propilenglicol; 35 dietilsulfosuccinato de sodio; y el mismo compuesto terapéutico. El plastificante puede presentarse en una concentración desde aproximadamente 0-15%, por ejemplo 0,5-5% en peso de la composición farmacéutica. Ejemplos de plastificantes se pueden encontrar también en The Handbook of Pharmaceutical Additives, Ash y cols., Gower Publishing (2000).

40 Los excipientes no poliméricos de granulación incluyen, pero no están limitados a, ésteres, aceites hidrogenados, aceites, ceras naturales, ceras sintéticas, hidrocarburos, alcoholes grasos, ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y sus mezclas.

Ejemplos de ésteres, tales como ésteres de glicerilo incluyen, pero no están limitados a, monoestearato de glicerilo, por ejemplo, CAPMUL GMS de Abitec Corp. (Columbus, OH); palmitoestearato de glicerilo; monoestearato de glicerol acetilado; monoestearato de sorbitán, por ejemplo ARLACEL 60 de Uniqema (New Castle, DE); y palmitato 45 de cetilo, por ejemplo, CUTINA CP de Cognis Corp. (Düsseldorf, Alemania), estearato de magnesio y estearato de calcio.

Ejemplos de aceites hidrogenados incluyen, pero no están limitados a, aceite de ricino hidrogenado; aceite de semilla de algodón hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; y aceite de palma hidrogenado. Un ejemplo de aceite incluye aceite de sésamo.

Ejemplos de ceras incluyen, pero no están limitados a, cera de carnauba, cera de abeja y cera de esperma de ballena. Ejemplos de hidrocarburos incluyen, pero no están limitados a, cera microcristalina y parafina. Ejemplos de alcoholes grasos, es decir, alcoholes no volátiles de peso molecular superior que tienen desde aproximadamente 14 hasta aproximadamente 31 átomos de carbono incluyen, pero no están limitados a, alcohol cetílico, por ejemplo, CRODACOL C-70 de Croda Corp. (Edison, NJ); alcohol estearílico, por ejemplo CRODACOL S-95 de Croda Corp.; alcohol laurílico; y alcohol mirístico. Ejemplos de ácidos grasos que pueden tener desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 22 átomos de carbono incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, por ejemplo HYSTRENE 5016 de Crompton Corp. (Middlebury, CT); ácido decanoico; ácido palmítico; ácido láurico; y ácido mirístico.

10 Como se usa en la presente el término “granulación en fundido” se refiere al siguiente proceso de formulación de compuestos que comprende los pasos de:

(a) formar una mezcla del compuesto terapéutico con por lo menos un excipiente de granulación;

(b) granular la mezcla usando una extrusora mientras se calienta la mezcla hasta una temperatura que es menor que el punto de fusión (o intervalo de fusión) del compuesto terapéutico; y

15 (c) enfriar el extruido hasta temperatura ambiente, por ejemplo, a un régimen controlado.

El calentamiento y la mezcladura del compuesto terapéutico y el excipiente de granulación para formar una fase interna de gránulos (es decir, a partir del extruido) se realizan mediante el uso de una extrusora. El excipiente de granulación, por ejemplo, puede presentarse en una cantidad desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición. En una modalidad, el excipiente de granulación puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25% en peso de la composición. A diferencia de los granulados hechos durante un proceso de granulación en húmedo, el proceso de granulación en estado fundido de la presente invención no requiere necesariamente un fluido de granulación, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol o acetona, durante el proceso de granulación.

25 Los gránulos resultantes, por ejemplo, son partículas del compuesto terapéutico recubierto o sustancialmente recubierto por el excipiente de granulación, o alternativamente, partículas del compuesto terapéutico embebidas o sustancialmente embebidas con o dentro del excipiente de granulación.

En general, una extrusora incluye un(os) husillo(s) giratorio(s) dentro de un cilindro estacionario con una boquilla opcional ubicada en un extremo del cilindro. A lo largo de la longitud entera del husillo, se proporciona amasado distribuidor de los materiales (por ejemplo, el compuesto terapéutico, material de retardo de la liberación, y cualesquiera otros excipientes necesarios) mediante la rotación del/de los husillo(s) dentro del cilindro. Conceptualmente, la extrusora puede estar dividida en por lo menos tres secciones: una sección de alimentación; una sección de calentamiento y una sección de dosificación. En la sección de alimentación, se alimentan las materias primas en la extrusora, por ejemplo, desde una tolva. En la sección de calentamiento, las materias primas se calientan hasta una temperatura menor que la temperatura de fusión del compuesto terapéutico. Después de la sección de calentamiento está una sección de dosificación en la cual los materiales mezclados son extruidos a través de una boquilla opcional en una forma en particular, por ejemplo, gránulos o fideos. Los tipos de extrusoras particularmente útiles en la presente invención son extrusoras de husillo sencillo, doble y múltiple, configuradas opcionalmente con paletas de amasado.

Una vez que se obtienen los gránulos, los gránulos pueden ser formulados en formas orales, por ejemplo, formas sólidas de dosificación oral, tales como comprimidos, píldoras, grageas, comprimidos, comprimidos oblongos o sobres, mediante la adición de excipientes convencionales adicionales que comprenden una fase externa de la composición farmacéutica. La fase externa de la composición farmacéutica puede comprender también un compuesto terapéutico adicional. Tales formas sólidas de dosificación oral, por ejemplo, son formas unitarias de dosificación oral. Ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no están limitados a, retardadores de liberación, plastificantes, desintegradores, aglutinantes, lubricantes, deslizadores, estabilizadores, cargas y diluyentes. Alguien de pericia ordinaria en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes antes mencionados con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma sólida de dosificación oral mediante experimentación normal sin problemas indebidos. La cantidad usada de cada excipiente puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias describen técnicas y excipientes usados para formular las formas de dosificación oral. Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Rowe y cols., Eds., American Pharmaceutical Association (2003); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

Como se usa en la presente, el término “retardador de liberación” se refiere a cualquier material o sustancia que hace lenta la liberación de un compuesto terapéutico desde una composición farmacéutica cuando se ingiere oralmente. Varios sistemas de liberación sostenida, como se sabe en la técnica, pueden realizarse mediante el uso

de un componente retardador de liberación, por ejemplo, un sistema de difusión, un sistema de disolución y/o un sistema osmótico. Un retardador de liberación puede ser de naturaleza polimérica o no polimérica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede incluir, por ejemplo, por lo menos cinco por ciento de un retardador de liberación en peso de la composición si se desea una composición de liberación sostenida.

5 Ejemplos de desintegradores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, almidones; celulosas; almidón glicolato de sodio, polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona o crospovidona reticuladas, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa de sodio o croscarmellosa de sodio reticuladas, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; y goma guar. El desintegrador puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0% hasta  
10 aproximadamente 10% en peso de la composición. En una modalidad, el desintegrador está presente en una cantidad desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 8% en peso de la composición.

Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, almidones; celulosas y derivados de los mismos, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), povidona, coploividona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow  
15 Chemical Corp. (Midland, MI); y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 50%, por ejemplo 10-40% en peso de la composición.

Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite hidrogenado, compritol, polietilenglicol. El lubricante puede estar  
20 presente en una cantidad desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 10% en peso de la composición. En una modalidad, el lubricante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 10% en peso de la composición. El deslizador puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 10% en peso.

Ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, sorbitol, sacarosa y talco. La carga y/o diluyente, por ejemplo, pueden estar presentes en una  
25 cantidad desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición.

Para elaborar composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan el compuesto terapéutico y un excipiente de granulación en una proporción en un intervalo de 99:1 a 1:1 (en una base en peso seco) antes de, o al  
30 momento de la adición en la tolva de una extrusora. En una modalidad de ejemplo, esta proporción entre el compuesto terapéutico y el excipiente de granulación puede estar en un intervalo de 97:3 a 40:60 (en una base de peso seco). En otra modalidad alternativa más, la proporción puede estar en un intervalo de 97:3 a 75:25 (en una base de peso seco). Opcionalmente, se puede agregar un plastificante a la fase interna.

La mezcla se calienta hasta una(s) temperatura(s) menor(es) que la temperatura de fusión del compuesto terapéutico. La temperatura de calentamiento está preferiblemente por debajo de 140°C. A medida que la mezcla  
35 está siendo calentada, está siendo amasada también por el/los husillo(s) de la extrusora. La mezcla se mantiene a la temperatura elevada y se mezcla durante un tiempo suficiente para formar un producto granulado. Después de que la mezcla se transporte por toda la longitud del cilindro, se obtiene un producto granulado (que es el extruido) y la mezcla granulada se enfría.

Después de enfriar, el extruido puede ser molido y cribado subsiguientemente a través de un tamiz. Los gránulos (que constituyen la fase interna de la composición farmacéutica) se combinan entonces con excipientes para formas  
40 sólidas de dosificación oral (la fase externa de la composición farmacéutica), es decir, cargas, aglutinantes, desintegradores, lubricantes, etc. La mezcla combinada puede mezclarse adicionalmente, por ejemplo, mediante una mezcladora V y subsiguientemente comprimirse o moldearse en un comprimido, por ejemplo un comprimido monolítico, o encapsularse mediante una cápsula.

Una vez que se obtienen los comprimidos, pueden recubrirse opcionalmente con un recubrimiento funcional o no funcional, como se sabe en la técnica. Ejemplos de técnicas de recubrimiento incluyen, pero no están limitados a, recubrimiento con azúcar, recubrimiento con película, recubrimiento por microencapsulación y compresión. Los tipos  
50 de recubrimientos incluyen, pero no están limitados a, recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación sostenida, recubrimientos de liberación controlada.

La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas clínicas estándar, por ejemplo, en indicaciones conocidas de dosificaciones de fármacos que dan niveles en sangre terapéuticamente efectivos del compuesto terapéutico; por ejemplo usando dosificaciones en el intervalo de 2,5-  
55 1.000 mg de compuesto terapéutico por día para un mamífero de 75 kg, por ejemplo, un adulto y en modelos animales estándar.

La presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad, afección o trastorno tratable con un compuesto terapéutico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que necesite tal tratamiento.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en la presente. Los ejemplos son solamente para sugerir un método para practicar la invención.

### Ejemplo 1

Ingrediente	Porcentaje (p/p)	Cantidad por comprimido (mg)
Fase interna		
Monohidrato de sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	40,00%	260,0
Hidroxipropilcelulosa EXF	4,00%	26,0
Fase externa		
Celulosa microcristalina (AVICEL PH102)	50,5%	328,2
Croscarmelosa de sodio	5,00%	32,5
Estearato de magnesio	0,50%	3,3
Total	100%	650,0

10 Los ingredientes de la fase interna, es decir, el monohidrato de sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona y la hidroxipropilcelulosa disponible como Klucel EXF de Aqualon, se combinan y mezclan en una mezcladora de tambor durante aproximadamente 200 rotaciones. La mezcla se introduce a la sección de alimentación, o tolva, de una extrusora de doble husillo. Una extrusora de doble husillo adecuada es la extrusora farmacéutica de doble husillo PRISM 16 mm disponible en Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts).

15 Colocada al final de la extrusora de doble husillo hay una boquilla con un calibre de aproximadamente 3 mm. La extrusora de doble husillo está configurada con cinco zonas individuales del cilindro, o secciones, que se pueden ajustar independientemente a diferentes parámetros. Empezando de la tolva hasta la boquilla, las zonas son calentadas respectivamente a las siguientes temperaturas: 145°C, 145°C, 120°C, 80°C y 40°C. La velocidad del husillo se fija en 150 rpm, pero puede ser tan alta como 400 rpm.

20 El extruido, o los gránulos, procedentes de la extrusora se enfrían entonces hasta temperatura ambiente dejándolos reposar de aproximadamente 15 a 20 minutos. Los gránulos enfriados se criban subsiguientemente a través de un tamiz de malla 18 (es decir, un tamiz de un mm). Los gránulos enfriados comprenden sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona anhidra.

25 Para la fase externa, se mezclaron Avicel y croscarmelosa de sodio con los gránulos obtenidos usando una mezcladora de tambor adecuada durante aproximadamente 200 rotaciones. El estearato de magnesio se pasa primero a través de una malla 30. El estearato de magnesio se mezcla después con la mezcla durante aproximadamente rotaciones. La mezcla final resultante se comprime en comprimidos usando una prensa rotatoria convencional para comprimidos (Manesty Beta Press) usando una fuerza de compresión que varía entre 6 kN y 40 kN, o una prensa Claver usando una fuerza de compresión que varía de 5-15 kN. Los comprimidos resultantes son monolíticos y tienen una dureza que varía de 100-400 N. Los comprimidos que tienen una dureza que varía de 200-30 400 N dieron como resultado una friabilidad aceptable de menos de 1,0% p/p después de 500 caídas.

Se usó un proceso similar para preparar los siguientes comprimidos.

### Ejemplo 2

Ingrediente	Porcentaje (p/p)	Cantidad por comprimido (mg)
Fase interna		
Monohidrato de sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	90,00%	765

# ES 2 393 949 T3

(continuación)

Ingrediente	Porcentaje (p/p)	Cantidad por comprimido (mg)
Fase interna		
Hidroxipropilcelulosa (HPC-EXF)	10,0%	85
Fase externa		
Estearato de magnesio	Traza (lubricación externa)	Traza
Total	100%	850

	Fuerza (kN)	Dureza (N)	Friabilidad (%)	Tiempo de desintegración (min)
Ejemplo 1	7	300	0.4	~2.5
Ejemplo 2	12	200	0.3	~30

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende los pasos de:
  - (a) combinar el compuesto terapéutico sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona con por lo menos un excipiente de granulación para formar una mezcla;
  - 5 (b) amasar dicha mezcla en una extrusora mientras se calienta dicha mezcla hasta una temperatura menor que un punto de fusión de dicho compuesto terapéutico; y
  - (c) extruir dicha mezcla para formar gránulos.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es monohidrato de sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona.
- 10 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho excipiente de granulación se selecciona del grupo que consiste de:
  - homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo;
  - 15 metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
  - poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;
  - 20 copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo));
  - poliacrilamidas;
  - copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado;
  - poli (alcohol vinílico);
  - carragenanos, galactomananos y goma xantano, o mezclas de uno o más de los mismos;
  - 25 agua; sorbitol;
  - citrato de trietilo, triacetina; poli(etilenglicoles), poli(propilenglicoles), poli(etilen/propilenglicoles));
  - glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol; propilenglicol; dietilsulfosuccinato de sodio;
  - 30 monoestearato de glicerilo; palmitoestearato de glicerilo; monoestearato de glicerol acetilado; monoestearato de sorbitán; palmitato de cetilo, estearato de magnesio, estearato de calcio;
  - aceite de ricino hidrogenado; aceite de semilla de algodón hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; aceite de palma hidrogenado, aceite de sésamo;
  - cera de carnauba; cera de abeja; cera de esperma de ballena, cera microcristalina, parafina;
  - 35 alcohol cetílico; alcohol estearílico; alcohol laurílico; alcohol miristílico, ácido esteárico; ácido decanoico; ácido palmítico; ácido láurico; y ácido mirístico.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho excipiente de granulación se selecciona del grupo que consiste de sorbitol, hidroxipropilcelulosa y propilenetilenglicol.
5. El proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la temperatura de calentamiento está por debajo de 140°C.

6. El proceso de acuerdo con<sup>o</sup>1 cualquier reivindicación precedente, en el que dichos gránulos comprenden la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona anhidra.