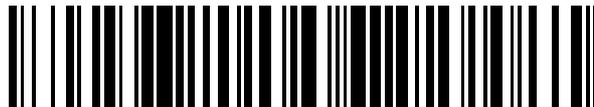


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 625**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2007 E 07820560 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2068839**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden nilotinib o sus sales**

30 Prioridad:

**27.09.2006 EP 06121371**

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

**19.01.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUNEAU, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 556 625 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**

Composiciones farmacéuticas que comprenden nilotinib o sus sales

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, como se describe en las reivindicaciones, que comprende un compuesto terapéutico de fórmula I (véase más abajo) que es el nilotinib. Dicha composición farmacéutica puede prepararse mediante un procedimiento de granulación en húmedo para preparar gránulos con los que se rellenan posteriormente cápsulas. La presente invención también se refiere a un método, como se describe en las reivindicaciones, para preparar una composición farmacéutica que comprende nilotinib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**10 Antecedentes de la invención**

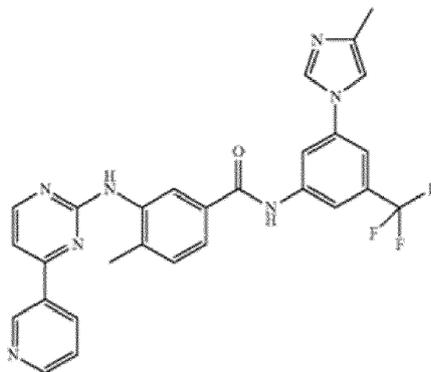
15 El nilotinib es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida. Una sal particularmente útil de nilotinib es el monohidrato de hidrocloreto de nilotinib. Estos compuestos terapéuticos son útiles como inhibidores de la actividad de la proteína tirosina quinasa (TK) de Bcr-Abl. Los ejemplos de afecciones que pueden tratarse con dichos compuestos terapéuticos incluyen, aunque no están limitados a, leucemia mieloide crónica y tumor del estroma gastrointestinal.

20 El documento WO 2006/089781 describe composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto terapéutico de pirimidilaminobenzamida y un inhibidor de quinasa de RAF, y un método para tratar o prevenir un enfermedad proliferativa usando dicha combinación. El documento WO 2006/079539 describe el uso de compuestos de pirimidilaminobenzamida para la preparación de un fármaco para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de quinasa, especialmente la actividad de tie-2 quinasa, especialmente para el tratamiento curativo y/o profiláctico de leucemia, síndromes mielodisplásicos o hipertensión pulmonar.

25 Existe una necesidad de formular nilotinib y su sales en composiciones farmacéuticas, especialmente formas de administración sólidas orales, tales que los beneficios terapéuticos de los compuestos puedan administrarse a un paciente que lo necesite. El reto que se plantea es resolver esta necesidad de ciertas propiedades fisicoquímicas de dichos compuestos terapéuticos. Nilotinib y su sales son compuestos poco solubles en agua y difíciles de preparar farmacéuticamente y administrar (es decir, hacerlos biodisponibles cuando se ingieren oralmente). Un objeto de la presente invención es proporcionar una solución ejemplar preparando una composición farmacéutica en la forma de una forma de administración oral sólida que puede ingerirse por un paciente.

**Compendio de la invención**

30 La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico, que es nilotinib o una de sus sales. La presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula que comprende: un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida



35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en donde dicho compuesto terapéutico es monohidrato de hidrocloreto de nilotinib, y en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, y en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supere el 1% en peso de la composición farmacéutica.

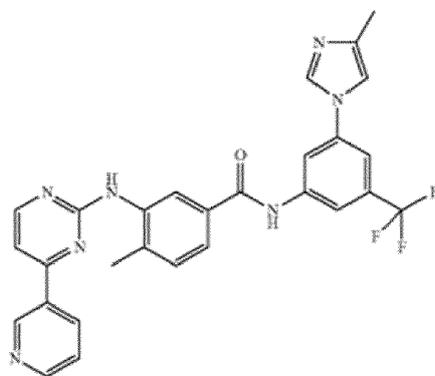
40 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento están en la forma de formas de administración sólidas orales, especialmente cápsulas. Las cápsulas se rellenan con gránulos del compuesto terapéutico mezclado con una fase externa que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un procedimiento particularmente útil para preparar los gránulos es un procedimiento de granulación en húmedo. El compuesto

terapéutico y cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un tensioactivo, se amasan en húmedo con agua purificada (o disolventes orgánicos) y posteriormente se secan para formar gránulos. Un ejemplo de un tensioactivo particularmente útil es un poloxámero tal como el poloxámero 188. Se ha encontrado que el uso de un tensioactivo permite una disminución en la concentración de otros excipientes (tales como los lubricantes).

- 5 En otra realización ejemplar de la presente invención, el procedimiento de granulación en húmedo para preparar los gránulos incluye las siguientes etapas: a) formar una mezcla en polvo del compuesto terapéutico (por ejemplo, nilotinib o una de sus sales) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; b) añadir un líquido de granulación a la mezcla en polvo con agitación para formar una masa en húmedo; c) granular la masa en húmedo para formar gránulos húmedos y d) secar los gránulos húmedos; en donde la mezcla en polvo comprende un
- 10 tensioactivo

#### Descripción detallada de la invención

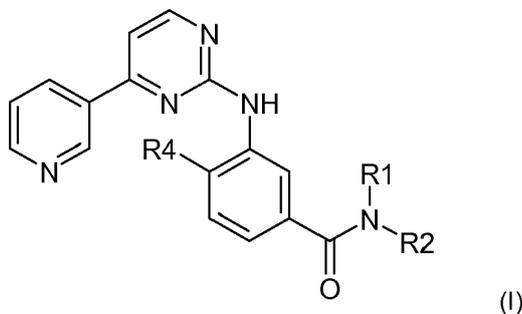
- La presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula que comprende: un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida,
- 15



- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en donde dicho compuesto terapéutico de nilotinib es un monohidrato de hidrocloreuro, y en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, preferiblemente en donde dicho tensioactivo está a una concentración de hasta, e incluyendo, el 1% en peso de dicha composición farmacéutica, y en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supere el 1% en peso de la composición farmacéutica.
- 20

- Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse sometiendo al compuesto terapéutico a granulación en húmedo con un líquido de granulación para formar gránulos o una mezcla de gránulos. Los gránulos o la mezcla de gránulos pueden ser posteriormente encapsulados en cápsulas de gelatina duras, preparadas en forma de comprimidos, o rellenas en sobrecitos para formar formas de administración sólidas orales.
- 25

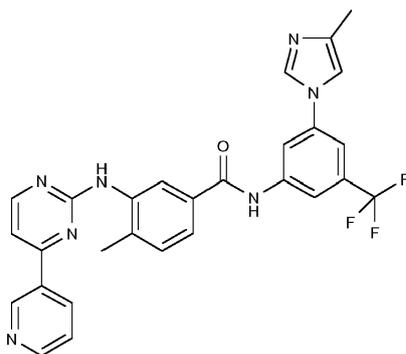
Los compuestos dentro del alcance de la fórmula I y el procedimiento para su fabricación se describen en el documento WO 04/005281, publicado el 15 de Enero de 2004.



- Tales compuestos terapéuticos son adecuados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades dependientes de quinasa, especialmente enfermedades dependientes de quinasa de Bcr-Abl y Tie-2; por ejemplo, como fármacos para tratar una o varias enfermedades proliferativas.
- 30

Según se usa en este documento, cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, esto pretende significar también un compuesto individual, sal o similares.

- Las sales de los compuestos de fórmula I se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, ácidos de halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, el ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como el ácido glutámico o el ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantancarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinnámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como el ácido ascórbico.
- Cuando están presentes radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo sales de metal o amonio, tales como sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio con amonio o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.
- El compuesto terapéutico en la presente invención es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida (también llamado nilotinib) que tiene la estructura:



- Una sal particularmente útil de nilotinib es el monohidrato de hidrocloreto de nilotinib, o hidrato de hidrocloreto de 4-metil-N-[3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-piridina-3-ilpirimidin-2-il]amino]benzamida. Las sales de nilotinib adecuadas y sus polimorfismos se describen de modo general en los documentos WO2007/015870 y WO2007/015871.

- Según se usa en este documento, la expresión "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico; por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable que se administra a un mamífero; por ejemplo, un ser humano para tratar enfermedades dependientes de quinasa.

- Según se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de administración, que son, dentro del alcance del juicio razonable del médico, adecuados para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- La concentración del compuesto terapéutico en la composición farmacéutica está presente en una cantidad; por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente eficaz que dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Además, debe mencionarse que los valores de administración también variarán con la gravedad de la afección que se alivia. Se entiende también que para cualquier receptor particular, los regímenes de administración específicos deberían ajustarse al tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones farmacéuticas. El compuesto terapéutico puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que se administran a intervalos de tiempo variables. Por tanto, una cantidad apropiada; por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz apropiada, es conocida por los expertos en la técnica.

- Por ejemplo, la dosis del compuesto terapéutico estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Alternativamente, pueden administrarse menores dosis; por ejemplo, dosis de 0,5 a 100 mg; de 0,5 a 50 mg; o de 0,5 a 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. El intervalo de administración eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables puede calcularse según el peso del

resto activo que se administra. Si la sal exhibe actividad por sí misma, la administración eficaz puede estimarse como antes usando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

Según se usa en este documento, la expresión "liberación inmediata" se refiere a la rápida liberación de la mayor parte del compuesto terapéutico; por ejemplo, mayor que aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90% en un tiempo relativamente corto; por ejemplo, en 1 hora, 40 minutos, 30 minutos o 20 minutos después de la ingestión oral. Las afecciones particularmente útiles para la liberación inmediata son la liberación de al menos o igual a aproximadamente el 80% del compuesto terapéutico en los treinta minutos después de la ingestión oral. Las condiciones de liberación inmediata particulares para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o conocidas por cualquier experto ordinario en la técnica.

Según se usa en este documento, el término "excipiente" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable que es comúnmente usado en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de administración en gránulos y/o orales sólidas. Los ejemplos de categorías de excipientes incluyen, aunque no están limitados a, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, estabilizadores, cargas y diluyentes. Cualquier experto ordinario en la técnica puede seleccionar uno o varios de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particularmente deseadas de la forma de administración en gránulos y/o oral sólida por experimentación de rutina y sin una carga excesiva. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias que se incorporan por medio de este documento como referencia describe técnicas y excipientes usados para formular formas de administración oral. Véase *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Rowe *et al.*, Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Según se usa en este documento, la expresión "granulación en húmedo" se refiere al procedimiento general de usar un líquido de granulación en el procedimiento de granulación para formar posteriormente gránulos, según se discute en el *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (2000), Capítulo 45. En una realización ejemplar de la presente invención, la granulación en húmedo incluye las etapas de mezclar; humedecer y amasar; es decir, amasar en húmedo; granular (es decir, amasar en caso de una mezcla de alto cizallamiento); secar; y tamizar. Estas etapas se discuten con más detalle más abajo.

El procedimiento de granulación en húmedo comienza con la formación de una mezcla en polvo del compuesto terapéutico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, especialmente un tensioactivo, mezclando, por ejemplo, con un equipo de granulación farmacéutica, los ingredientes anteriormente mencionados (es decir, poniéndolos en una proximidad íntima) en un recipiente adecuado para formar una mezcla. Los ejemplos de equipos de granulación farmacéutica incluyen, aunque no están limitados a, granuladores de cizallamiento (por ejemplo, Hobart, Collette, Beken) en combinación con un granulador oscilante; mezcladores/granuladores de alta velocidad (por ejemplo, Diosna, Fielder, Collette-Gral), y granuladores de lecho fluido (por ejemplo, Aeromatic, Glatt) con un equipo de tamizado posterior. Los excipientes útiles para inicializar la mezcla con el compuesto terapéutico incluyen; por ejemplo, tensioactivos, aglomerantes, cargas, desintegrantes, diluyentes, y cualesquiera combinaciones de los anteriores. Particularmente útil en la mezcla en polvo son los tensioactivos.

Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (también llamados poloxámeros), sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, oleil sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio), sulfonatos de alquil-arilo (por ejemplo, dodecilbenzeno sulfonato de sodio y sulfosuccinatos de dialquil sodio), polietilenglicoles y polisorbatos. Según se usa en este documento, el término "poloxámero" se refiere a al menos un polímero que tenga la fórmula:



en la que "a" y "b" denotan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno respectivamente. Particularmente útil es el poloxámero 188 que tiene un valor a y b de 75 y 30, respectivamente. El tensioactivo puede estar presente en una concentración de hasta, e incluyendo, el 1 % en peso de la composición (por ejemplo, por el peso del peso de la cápsula rellena).

Los ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptable incluyen, aunque no están limitados a, almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados; por ejemplo, polivinil pirrolidona o crospovidona reticuladas; por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa de sodio o croscarmelosa de sodio reticuladas; por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El desintegrante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0 a aproximadamente 50% en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula rellena).

Los ejemplos de aglomerantes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, almidones, celulosas y sus derivados; por ejemplo, celulosa microcristalina; por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Philadelphia, PA), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxilpropilmetil celulosa, por ejemplo METHOCEL de Dow

Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos, povidona y gelatina. El aglomerante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0 a aproximadamente 50% en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula rellena).

5 Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, azúcar en polvo, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol y sacarosa. La carga puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0 a aproximadamente 80% en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula rellena).

10 Se observaron problemas de adherencia con las cápsulas de la presente descripción durante el relleno automático de la cápsula. Sorprendentemente se encontró que las cápsulas que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad de menos de aproximadamente 40 % en peso de la composición no tienen dichos problemas de adherencia. Por tanto, en una realización, la presente invención se refiere a cápsulas como las descritas en este documento que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad de menos de aproximadamente 40 % p/p del peso total de la cápsula; más específicamente, en una cantidad de menos de aproximadamente 25 %, más  
15 preferiblemente una cantidad de menos de aproximadamente 20 %, p/p de la fase externa de la cápsula.

La siguiente etapa es amasar en húmedo la mezcla en polvo añadiendo un líquido de granulación mientras se agita la mezcla en polvo hasta que la mezcla en polvo se humedece con el líquido de granulación para formar una masa en húmedo. Por ejemplo, se añade a la mezcla en polvo de 10% a 35% (p/p) de líquido de granulación. Alternativamente, puede añadirse a la mezcla en polvo de 10% a 15% (p/p) de líquido de granulación. El líquido de  
20 granulación, por ejemplo, es farmacéuticamente aceptable y volátil. Los ejemplos de líquidos de granulación adecuados incluyen, aunque no están limitados a, agua (por ejemplo, agua purificada), disolventes orgánicos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona) tanto solos como en combinación. Un ejemplo de un líquido de granulación de combinación incluye agua, etanol e isopropanol juntos.

25 Alternativamente, el procedimiento de granulación en húmedo puede comenzar con el compuesto terapéutico en la forma de un polvo mismo.

Durante el amasado en húmedo, el líquido de granulación que se introduce al polvo es un disolvente que contiene o no uno o varios excipientes disueltos; por ejemplo, un aglomerante y/o un tensioactivo. Independientemente de cómo se realice el amasado en húmedo, después del amasado en húmedo, la mezcla en polvo se humedece con el líquido de granulación. En una realización ilustrativa, se usa agua purificada como líquido de granulación.

30 Posteriormente después del procesado con el líquido de granulación, la masa en húmedo puede tamizarse opcionalmente formando gránulos húmedos o mojados. La masa en húmedo, por ejemplo, puede tamizarse a través de una malla, tal como un tamiz de malla de 5 hasta 10 mm, por ejemplo de 6 ó 8. Cualquier experto ordinario en la técnica puede seleccionar el tamaño apropiado del tamiz para formar el tamaño de gránulos más apropiado.

35 En una realización alternativa, puede usarse un molino de trituración en lugar de la pantalla o el tamiz. Los ejemplos de molinos de trituración incluyen, aunque no están limitados a, un oscilador Stokes, un granulador rotario Colton, un molino de trituración Fitzpatrick, un molino de tornado Stokes).

40 En todavía una realización más alternativa, puede usarse un mezclador de alta velocidad equipado, por ejemplo, con cuchillas de triturador para sustituir tanto la pantalla como el molino de trituración. En este caso, la etapa de granulación se denomina amasamiento. Esto, por ejemplo, permite que el amasamiento en húmedo y la granulación se combinen en una sola etapa.

45 Los gránulos húmedos, por ejemplo, se secan posteriormente. Por ejemplo, los gránulos húmedos pueden recogerse en bandejas y llevarse a una estufa de secado. Alternativamente, los gránulos húmedos pueden colocarse en una cabina de secado con una corriente de aire circulante y control de calor termostático. Otra opción más es secar los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido. En esta realización ilustrativa, los gránulos húmedos se suspenden y agitan en una corriente de aire caliente tal que los gránulos húmedos se mantienen en movimiento. Por ejemplo, la temperatura del aire puede ser de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 90°C, por ejemplo 70°C. Los gránulos húmedos se secan hasta el valor de pérdida por desecación ("LOD"), menor o igual a aproximadamente cinco por ciento; por ejemplo, menor de dos por ciento, por ejemplo, de 0,5 a 2%, en peso de la composición.

50 Otra opción más es un procedimiento de un solo pote con granulación y secado en el mismo equipamiento (por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento con una doble pared para secar como un Zanchetta Roto P o Turbosphere Moritz).

El secado puede llevarse a cabo dentro del equipo de granulación farmacéutica o aparte de éste.

55 Después del secado, los gránulos pueden tamizarse más; es decir, se tamizan en seco, solos o en combinación con al menos un excipiente. Esto da lugar a un tamaño de partículas de los gránulos típicamente más uniforme, lo que prepara los gránulos para un procesamiento posterior en una forma de administración oral sólida.

Los gránulos pueden formularse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla íntima que se forma posteriormente en una forma oral; por ejemplo, formas de administración sólidas orales, tales como comprimidos, píldoras, pastillas, tabletas, cápsulas o sobrecitos. Según se usa en este documento, la expresión "fase externa" se refiere a otros excipientes que se añaden a los gránulos antes para formar la forma de administración final. Cualesquiera otros excipientes usados pueden tamizarse de forma separada a partir de gránulos o simultáneamente con el tamizado de los gránulos como se describe en la etapa de tamizado en seco anteriormente mencionada. Cualquier experto ordinario en la técnica sabrá apreciar el tamaño de partículas necesario de cada componente que es necesario para que se formule la composición farmacéutica particular. Por ejemplo, tamaños de partículas adecuados incluyen aquellos de menos de igual a 1,000 µm, 750 µm, 500 µm o 250 µm. La reconstitución de los gránulos con la fase externa en una mezcla íntima puede realizarse usando cualquier procedimiento farmacéutico convencional como es conocido por cualquier experto en la técnica; por ejemplo, mezclado, comprimido, co-molido, compactación o co-micronización.

La mezcla mezclada puede, por ejemplo, compactarse posteriormente en un comprimido (por ejemplo, usando una prensa de comprimidos) o rellenarse en una cápsula o sobrecito (por ejemplo, usando maquinaria de encapsulación). Cualquier cápsula que se conozca en la técnica puede usarse para encapsular la mezcla mezclada. Un ejemplo de dicha cápsula son las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo CONI-SNAP fabricado por Capsugel de Morris Plains, Nueva Jersey. Los tamaños adecuados para dichas cápsulas incluyen, aunque no están limitados a tamaños de Nos. 00 hasta de 5. Las composiciones farmacéuticas en la forma de cápsulas pueden contener, por ejemplo, de 5 mg a 500 mg de compuesto terapéutico por cápsula; por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg de compuesto terapéutico por cápsula.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable comúnmente usado para añadir en la fase externa es un agente deslizante. Dicho excipiente facilita el flujo de la mezcla mezclada en el equipamiento de procesamiento.

Los ejemplos de agentes deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y celulosa en polvo. El agente deslizante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0 a 10 %, por ejemplo de 0 a 10%, alternativamente aproximadamente 1 %, por ejemplo 1 %, en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Otro excipiente farmacéuticamente aceptable comúnmente usado para añadir a la fase externa es un lubricante. Dicho excipiente ayuda a evitar cualquier pegajosidad en el equipamiento de procesamiento. Aunque un lubricante potencia el procesamiento, puede afectar a la liberación del compuesto terapéutico de la forma de administración. A menudo, el lubricante es hidrofóbico y consecuentemente retarda o retrasa la liberación del compuesto terapéutico en la forma de administración de liberación inmediata. Sorprendentemente se ha encontrado que la inclusión de un tensioactivo durante el procedimiento de granulación en húmedo da como resultado gránulos que se procesan mejor, y permite una reducción del lubricante. Esta reducción de la concentración del lubricante da como resultado en una composición farmacéutica con un mejor perfil de disolución que si no se usa tensioactivo. Sin limitarse a ninguna teoría particular, el uso de un lubricante puede prevenirse el acceso de agua a los otros excipientes debido a su hidrofobicidad, y consecuentemente a ralentizar la solubilización. Por ejemplo, en realizaciones ilustrativas de la presente descripción, la concentración del lubricante es menor de 1% en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo, 0,5%.

Los ejemplos de lubricantes, por ejemplo, lubricantes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, talco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, polietilenglicol, glicerilbehenato, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo y estearil fumarato de sodio. El lubricante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0 a 10%, por ejemplo de 0 a 10%, alternativamente aproximadamente 2%, por ejemplo 2 %, en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en este documento. Los ejemplos pretenden solo sugerir un método para poner en práctica la presente invención.

Las cantidades de ingredientes, representadas en porcentaje en peso de la composición farmacéutica usadas en cada ejemplo, se muestran en las correspondientes tablas puestas después de las respectivas descripciones. Para una cápsula, cuando se calcula el peso de la composición farmacéutica (es decir, el peso de la cápsula rellena), el peso de la propia cubierta de la cápsula se excluye del cálculo.

### Ejemplo 1

El compuesto terapéutico en este ejemplo es el monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib. Este compuesto terapéutico tiene baja solubilidad en medio acuoso. Además este compuesto terapéutico tiene una tendencia ligeramente higroscópica.

La tabla 1 muestra la formulación del Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)	Porcentaje (p%/p%)
<b>Gránulo</b>		
Monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib	220,60	55,2%
Poloxámero 188	3,18	0,8
Monohidrato de lactosa	78,47	19,6%
Polivinil pirrolidona	15,91	4%
<b>Fase externa</b>		
Monohidrato de lactosa	77,64	19,4%
Dióxido de silicio coloidal	2,10	0,5%
Estearato de magnesio	2,10	0,5%
<b>Total</b>	<b>400,0</b>	

5 El monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib, el monohidrato de lactosa y la polivinil pirrolidona se mezclan juntos usando un mezclador de alto cizallamiento para formar una mezcla en polvo. El poloxámero 188 se solubiliza con agua purificada y luego se añade a la mezcla en polvo para humedecer la mezcla en polvo. Luego, la mezcla se amasa y se seca en un secador de lecho fluido para formar gránulos. El monohidrato de lactosa y dióxido de silicio coloidal (como parte de la fase externa) se tamizan junto con los gránulos usando un granulador oscilante con una pantalla de 0,8 mm. Se usa un mezclador de contenedor para proporcionar otra mezcla. El estearato de magnesio se tamiza de forma separada en una pantalla de 0,9 mm y se añade a la mezcla para un mezclado final. La mezcla  
10 mezclada se rellena en cápsulas.

Debido a la leve tendencia higroscópica del monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib, puede esperarse que las cubiertas de cápsula de gelatina dura rellena se deformarán con el envejecimiento. Sorprendentemente, la estabilidad física de las cápsulas rellenas de gelatina dura no se deformará substancialmente durante la inspección visual en el envejecimiento acelerado (es decir, sometiendo las cápsulas a mayores temperaturas y condiciones de  
15 humedad relativa (40°C/75%HR)). Preferiblemente, para lograr esta estabilidad, el contenido de agua de la cápsulas debería ser tan bajo que en un secado de las cápsulas durante 10 min a 80 °C la pérdida de peso debería ser menor que el 3,0 %.

Se observaron problemas de adherencia en las cápsulas de la presente invención durante el rellenado automático de las cápsulas. Sorprendentemente, se encontró que las cápsulas que contienen monohidrato de lactosa en una  
20 cantidad menor de aproximadamente 40 % p/p del peso total de la cápsula no presentan dichos problemas de adherencia.

### Ejemplo 2 - Perfil de disolución

La prueba de disolución se realiza usando el método del cesto según Ph. Eur. 2.9.3 'Prueba de disolución para formas sólidas de administración' y USP <711> 'Disolución' a 100 rpm en 1000 ml HCL 0,1 N como material de  
25 disolución. La determinación de la cantidad de sustancia farmacológica disuelta (%) se realiza con un método de detección UV. El método se ha validado según la selectividad, exactitud, precisión y linealidad.

## ES 2 556 625 T3

Tabla 2: Resultados de disolución de la cápsula del Ejemplo 1

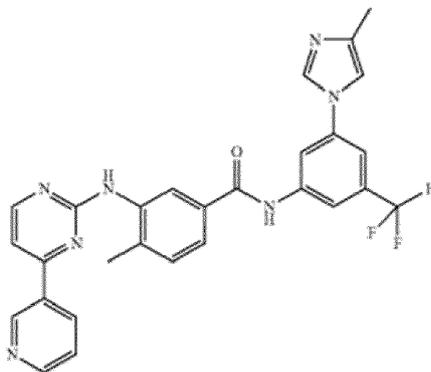
Punto de tiempo (min)	Promedio de monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib disuelto en %
5	29,8
15	97,2
30	98,5
60	99,1

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula que comprende:

un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es

5 4-Metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, y

10 en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supera el 1% en peso de la composición farmacéutica.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho tensioactivo está en una concentración de hasta, e incluyendo, el 1% en peso de dicha composición farmacéutica.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho agente terapéutico es el monohidrato de hidrocloreto de nilotinib.

15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde dicho tensioactivo es un poloxámero.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además monohidrato de lactosa en una cantidad menor de 40 % en peso de la composición.

7. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende las etapas de:

20 formar una mezcla en polvo de un compuesto terapéutico que es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

amasar en húmedo y amasar la mezcla en polvo con un líquido de granulación para formar gránulos húmedos; y

25 secar los gránulos húmedos para formar gránulos, en donde la mezcla en polvo comprende un tensioactivo; opcionalmente además que comprende procesar los gránulos en una cápsula.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el líquido de granulación comprende agua.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el líquido de granulación está presente en una concentración entre 10% y 25% en peso de la mezcla en polvo.

10. El método de la reivindicación 7, que comprende además la etapa de tamizar los gránulos.

30 11. El método de la reivindicación 7, en donde los gránulos húmedos se secan hasta un valor de pérdida por desecación menor o igual a aproximadamente dos por ciento en peso de los gránulos húmedos antes del secado.

12. El método de la reivindicación 7, en donde dicho tensioactivo es un poloxámero, preferiblemente en donde dicho poloxámero es el poloxámero 188.

13. Una composición farmacéutica de la siguiente formula

<b>Ingredientes</b>	<b>Porcentaje (p%/p%)</b>
<b>Gránulo</b>	
<b>Monohidrato de hidrocloreuro de nilotinib</b>	<b>55,2%</b>
<b>Poloxámero 188</b>	<b>0,8</b>
<b>Monohidrato de lactosa</b>	<b>19,6%</b>
<b>Polivinil pirrolidona</b>	<b>4%</b>
<b>Fase externa</b>	
<b>Monohidrato de lactosa</b>	<b>19,4%</b>
<b>Dióxido de silicio coloidal</b>	<b>0,5%</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>0,5%</b>

en donde los porcentajes se expresan en peso por el peso del peso total de la formulación.