

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 036**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07822402 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2086516**

54 Título: **Forma de dosificación de imatinib procesada por fusión**

30 Prioridad:

09.11.2006 EP 06023367

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
NOVARTIS AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BREITENBACH, JÖRG;
STEIGER, NORBERT;
HACH, HARALD;
WESTEDT, ULRICH;
KNOBLOCH, MARTIN;
ALTENBURGER, RALF;
LOGGIA, NICOLETTA y
OGORKA, JÖRG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 565 036 T3

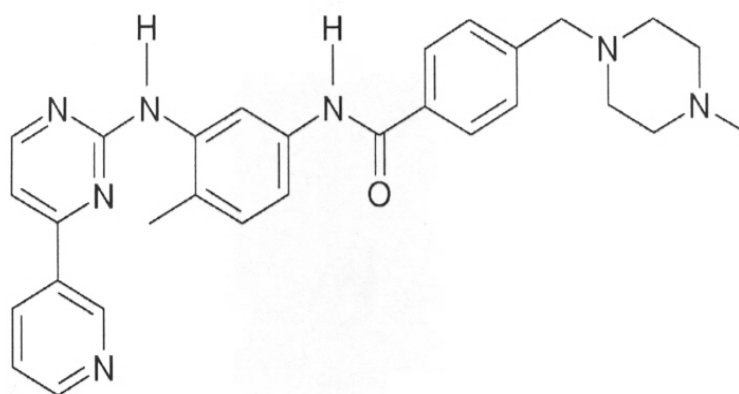
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Forma de dosificación de imatinib procesada por fusión

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que comprenden imatinib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 El imatinib es un inhibidor de proteína tirosina cinasa (siglas del inglés: PTK, *protein tyrosine kinase*) que se utiliza para el tratamiento de trastornos proliferativos no malignos y malignos tales como leucemia mielógena crónica (LMC) y tumores estromales gastrointestinales (TEGI). El nombre químico de imatinib es 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida y tiene la fórmula (I)



(I)

15 La base libre de imatinib y sus sales aceptables de la misma se divulgan en la solicitud de Patente Europea 0564409. El mesilato de imatinib y las formas cristalinas alfa y beta de mesilato de imatinib se divulgan en la solicitud de patente internacional WO 99/03854.

20 El documento WO 03/090720 divulga un comprimido que comprende del 30 al 80 % en peso de imatinib en base al peso total del comprimido. El comprimido se prepara en un proceso de etapas múltiples que comprende las etapas de mezclar imatinib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables; la granulación por vía húmeda; el mezclado del granulo con excipientes; y la compresión de la mezcla para formar un comprimido.

25 El documento WO 2006/054314 describe formas cristalinas I y II de mesilato de imatinib y cápsulas que contienen una de estas formas junto con celulosa microcristalina, lactosa, Crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, y talco purificado. Las cápsulas se preparan de la manera habitual.

30 El documento WO 2006/040779 se refiere a una formulación para la administración oral que comprende mesilato de imatinib y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus polimorfos, hidroxipropilmetilcelulosa, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, y polivinilpirrolidona K30 en un comprimido/ mini comprimidos/ gránulos de matriz preferente revestidos con una capa de revestimiento polimérica. En la formulación, el mesilato de imatinib se puede comprimir en gránulos encapsulados preparados mediante las técnicas de extrusión y esferonización.

35 El documento WO 2006/121941, el cual se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe composiciones farmacéuticas que comprenden mesilato de imatinib, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa.

40 Debido a la presencia de varios átomos de nitrógeno básicos en su estructura molecular, el imatinib se vuelve protonado fácilmente en presencia de ácidos. Mientras que las sales de imatinib son fácilmente solubles en medio acuoso, la base libre de imatinib es menos soluble. Por lo tanto, la liberación de imatinib a partir de formas de dosificación convencionales, es rápida en entornos ácidos y claramente más lenta en entornos básicos. Este comportamiento puede ser desventajoso en las formas de dosificación de liberación sostenida, en las cuales la liberación del compuesto activo se retrasa hasta que la forma de dosificación alcanza el intestino, en donde el pH creciente impide la disolución de imatinib.

45 Hay una necesidad de una forma de dosificación de imatinib con alta carga de fármaco que pueda prepararse de manera simple y eficaz.

50

Adicionalmente, hay una necesidad de una forma de dosificación de imatinib a partir de la cual el principio activo se libere en forma esencialmente independiente del pH.

Adicionalmente, hay una necesidad de una forma de dosificación de liberación extendida que comprenda imatinib, por ejemplo, para reducir la concentración plasmática máxima y para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende una mezcla procesada por fusión de

(a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de imatinib o una sal del mismo, y

(b) por lo menos un aglutinante polimérico que tenga una temperatura de transición vítrea T_g de desde +10 °C a 180 °C, y

(c) por lo menos un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable que tenga un HLB (del inglés: *Hydrophilic-Lipophilic Balance*, equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 3,5 o menos, seleccionado de un éster de ácido graso de poliol, un éster de ácido graso de poliol polialcoxilado, un éter de alcohol graso polialcoxilado o una mezcla de los mismos.

El imatinib puede estar en forma de base libre o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de imatinib incluyen, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, o aminoácidos, tales como arginina o lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxi-benzoico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminsalicílico, ácidos carboxílicos alifáticos aromáticos, tales como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos heteroaromáticos, tales como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metán, etán o 2-hidroxi-etán sulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido bencen-, p-toluen- o naftalen-2-sulfónico. En realizaciones preferentes, se utiliza una sal de imatinib, preferentemente la sal de monomesilato de imatinib.

En general, la sal de imatinib está presente en la forma de dosificación en forma predominantemente cristalina. Por ejemplo, el mesilato de imatinib está presente en forma cristalina alfa o beta, muy preferentemente, en la forma cristalina beta.

La forma de dosificación de acuerdo con la invención tiene preferentemente una alta carga de fármaco para proporcionar una cantidad de dosificación diaria de imatinib en una forma que es conveniente para administrar. En particular, el imatinib o una sal del mismo está presente en una cantidad de por lo menos el 50 % en peso, más preferentemente por lo menos el 55 % en peso, por ejemplo por lo menos el 60 % en peso en base al peso total de la mezcla procesada por fusión. Normalmente, la cantidad de imatinib o una sal del mismo pueden variar hasta el 80 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión. Dada la cantidad relativamente pequeña de excipientes, esto permite la producción de formas de dosificación físicamente pequeñas. Las formas de dosificación de la invención son pequeñas a pesar de la alta carga de fármaco y, por lo tanto, convenientes para administrar. Esto conduce a un mejor cumplimiento del paciente.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad de aglutinante polimérico puede variar dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 1 al 45 %, preferentemente del 1 al 38 %, en particular del 1 al 33 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.

La cantidad de tensioactivo no iónico puede variar dentro de un intervalo de desde el 5 al 20 %, por ejemplo del 7 al 10 % en peso, a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.

La cantidad de ingredientes opcionales puede variar dentro de un intervalo de hasta el 20 % en peso, por ejemplo del 1 al 10 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención preferentemente son formas de dosificación de liberación sostenida. La "liberación sostenida" se refiere a la liberación gradual pero continua o sostenida en un periodo relativamente extendido del contenido de compuesto activo después de ingesta oral.

En realizaciones preferentes, la liberación del fármaco de la forma de dosificación no es mayor que el 80 % a 1 hora, y no es menor que el 80 % a las 10 horas, cuando se prueba utilizando un aparato de cesta USP I a 100 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 a 37 °C.

En realizaciones más preferentes, la liberación del fármaco de la forma de dosificación no es mayor que el 80 % a las 2 horas, y no es menor que el 80 % a las 8 horas, cuando se prueba utilizando un aparato de cesta USP I a 50 rpm en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 a 37 °C.

- 5 En la dosificación de acuerdo con la invención, la liberación de fármaco a partir de la forma de dosificación puede, por ejemplo, ser esencialmente independiente del pH.

10 Por ejemplo, la liberación del fármaco de la forma de dosificación a las 8 horas da como resultado una proporción entre un valor de liberación a pH 6,8 con respecto a un valor de liberación a pH 1,0 de por lo menos 0,6, cuando se prueba utilizando el aparato de cesta USP I a 50 rpm en 900 ml a 37 °C. En los ejemplos siguientes se describen tampones adecuados.

15 La liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación a las 8 horas puede, por ejemplo, dar como resultado una proporción de un valor de liberación a pH 6,8 con respecto a un valor de liberación a pH 1,0 de por lo menos 0,7, preferentemente por lo menos 0,75, en particular por lo menos 0,8.

20 En general, el aglutinante polimérico empleado en la invención tiene una temperatura de transición vítrea T_g de por lo menos aproximadamente +10 °C, preferentemente por lo menos aproximadamente +25 °C, muy preferentemente desde aproximadamente 40 °C a 180 °C. Los métodos para determinar los valores T_g de polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edición por L. H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor T_g puede calcularse como la suma ponderada de los valores T_g para homopolímeros obtenidos cada uno de los monómeros individuales i que conforman el polímero, es decir, $T_g = \sum W_i X_i$ en el cual W es el porcentaje en peso de monómero i en el polímero orgánico y X es el valor T_g para el homopolímero obtenido del monómero i . Los valores T_g para los homopolímeros se indican en "Polymer handbook", 2ª Edición por J. Brandrup y E. H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons.

Los polímeros farmacéuticamente aceptables son los siguientes:

30 homopolímeros y copolímeros de N-vinilactamas, en particular homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,

35 ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular ftalato acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa o ftalato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa;

40 óxidos de polialquileo de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

45 poliacrilatos y polimetacrilatos tales como 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,

50 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado como alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado),

alcohol polivinílico,

55 oligosacáridos y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos, y xantanos, o mezclas de uno o más de los mismos.

De estos, son particularmente preferentes los homopolímeros o copolímeros de vinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona con valores K de Fikentscher de 12 a 100, preferentemente de 17 a 30, o copolímeros del 30 al 70 % en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y del 70 al 30 % en peso de acetato de vinilo (VA), tal como, por ejemplo un copolímero del 60 % en peso de VP y el 40 % en peso de VA.

60 Evidentemente es posible emplear mezclas de dichos polímeros.

Aglutinantes poliméricos preferentes se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa, en particular hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa, y homopolímeros o copolímeros de vinilpirrolidona, y mezclas de los mismos.

65

Se cree que el aglutinante polimérico, además de proporcionar integridad física y resistencia mecánica suficiente a las formas de dosificación, actúa como un retardante de la liberación.

5 La expresión “tensioactivo farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en el presente documento se refiere a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. El tensioactivo puede efectuar una emulsificación instantánea del principio activo liberado a partir de la forma de dosificación y/o evitar la precipitación del principio activo en los fluidos líquidos acuosos del tracto gastrointestinal.

10 Los tensioactivos preferentes se seleccionan de ésteres de ácidos grasos de poliol tales como, por ejemplo, monoésteres o diésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, o ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de poliol polialcoxilados tales como, por ejemplo, glicéridos polialcoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polialcoxilados o ésteres de ácidos grasos de polialquilenglicoles, o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos.

15 Una cadena de ácidos grasos en estos compuestos comprende habitualmente de 8 a 22 átomos de carbono. El poliol puede ser un diol tal como etilenglicol o propilenglicol, un triol tal como glicerol, o un poliol superior como sorbitán. Los bloques de óxido de polialquileno comprenden en promedio de 2 a 100, por ejemplo, de 4 a 50 de óxido de alquileno, preferentemente unidades de óxido de etileno, por molécula.

20 Los ésteres de ácidos grasos de alquilenglicol adecuados son monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, diésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, o mezclas de monoésteres y diésteres de ácidos grasos de alquilenglicol. Un monoéster de ácido graso de alquilenglicol preferente es un monoéster de ácido graso de propilenglicol, tal como lauratos de propilenglicol (disponible bajo el nombre comercial LAUROGLYCOL®, específicamente LAUROGLYCOL® 90, o LAUROGLYCOL® FCC de Gattefossé, Francia). Un diéster de ácido graso
25 de alquilenglicol preferente es un dicaprilcaprato de propilenglicol (disponible bajo el nombre comercial LABRAFAC® PG de Gattefossé Francia).

Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán adecuados son monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, tristearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoesterarato
30 de sorbitán, monolaurato de sorbitán o monooleato de sorbitán.

Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos de sorbitán polialcoxilados adecuados son monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, tristearato de polioxietileno (20) sorbitán, trioleato de polioxietileno (20)
35 sorbitán, monoestearato de polioxietileno (4) sorbitán, monolaurato de polioxietileno (4) sorbitán o monooleato de polioxietileno (4) sorbitán.

Los glicéridos polialcoxilados adecuados se obtienen por ejemplo mediante la alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados, o mediante la transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Los
40 ejemplos comercialmente disponibles son ricinoleato de polioxietileno glicerol 35, trihidroxiestearato de polioxietileno glicerol 40 (Cremophor® RH40, BASF AG), y glicéridos polialcoxilados tales como los que pueden obtenerse bajo los nombres registrados Gelucire® y Labrafil® de Gattefossé, por ejemplo, Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroil macrogol 32 preparados mediante la transesterificación de aceite de semilla de palma hidrogenado con PEG 1500),
45 Gelucire® 50/13 (glicéridos de estearoil macrogol 32, preparados mediante la transesterificación de aceite de palma hidrogenado con PEG 1500) o Labrafil M 1944 CS (glicéridos de oleoil macrogol 6 preparados por transesterificación de aceite de semilla de albaricque con PEG 300).

Un éster de ácido graso adecuado de polialquilenglicoles es, por ejemplo, PEG 660 de ácido hidroxisteárico (éster poliglicólico de ácido 12-hidroxisteárico (70 % molar) con 30 % molar de etilenglicol).
50

Los éteres polialcoxilados adecuados de alcoholes grasos son, por ejemplo, éter cetilestearílico de macrogol 6 o éter cetilestearílico de macrogol 25.

Entre los tensioactivos no iónicos es preferente un monoéster o diéster de ácido graso de propilenglicol o una
55 mezcla de los mismos.

El tensioactivo no iónico tiene un HLB de 3,5 o menos, muy preferentemente 2,5 o menos. El sistema HLB (Fielder, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5ª Edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a tensioactivos, recibiendo las sustancias lipófilas valores de HLB menores y recibiendo las sustancias
60 hidrófilas recibiendo valores de HBL mayores. Un tensioactivo preferente que tiene un valor de HLB de aproximadamente 2 es un dicaprilcaprato de propilenglicol (disponible bajo el nombre comercial LABRAFAC® PG). Como se muestra en los ejemplos siguientes, la incorporación del tensioactivo no iónico que tiene un HLB de 3,5 o menor, permite la fabricación de una forma de dosificación de imatinib con liberación de fármaco esencialmente independiente del pH.

65

Puede incorporarse un plastificante en la mezcla procesada por fusión para reducir la temperatura de transición vítrea y la viscosidad de fusión del aglutinante polimérico.

5 Los plastificantes útiles en la presente invención comprenden compuestos orgánicos, preferentemente no volátiles, tales como, por ejemplo, alcanoles C₇-C₃₀, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, trimetilolpropano, trietilenglicol, butandioles, pentanoles tales como pentaeritrol y hexanoles, polialquilenglicoles, que tienen preferentemente un peso molecular de 200 a 1000, tal como, por ejemplo, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 300, PEG 400), polipropilenglicoles y polietilen/propilenglicoles, siliconas, ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ftalatos de dialquilo, ésteres trimelíticos, ésteres benzoicos, ésteres tereftálicos) o bien ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, ésteres aceláicos, ésteres cítricos y tartáricos, en particular citrato de trietilo), ésteres de ácidos grasos tales como monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol o bien sulfosuccinato de dietilo sódico. Los plastificantes particularmente preferentes se seleccionan del grupo que consiste en triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

15 Es preferente que la cantidad de plastificante sea de menos del 20 % en peso, preferentemente de menos del 10 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.

20 La mezcla procesada por fusión puede comprender ingredientes opcionales. Estos ingredientes opcionales incluyen rellenos, disgregantes, lubricantes, emolientes, colorantes, saborizantes y conservantes farmacéuticamente aceptables. Estos términos en la técnica son generalmente conocidos para los expertos. Estos ingredientes opcionales se seleccionan de tal manera que sean compatibles con el(los) ingrediente(s) activo(s) y los demás ingredientes utilizados.

25 Preferentemente, se utilizan uno o varios emolientes en la mezcla procesada por fusión. Como emolientes, se puede utilizar uno o varios de los siguientes: sílice coloidal, por ejemplo Aerosil® 200, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, estearatos de magnesio y calcio, fumarato de estearilo sódico y similares. Preferentemente, se utilizan sílice coloidal y/o fumarato de estearilo sódico. El emoliente se utiliza de forma adecuada en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.

30 “Procesamiento por fusión” se refiere a una transición en un estado viscoso o pastoso en el cual es posible que un componente se vuelva homogéneamente integrado en el otro. El procesamiento por fusión produce una masa moldeable cohesiva. Habitualmente, el procesamiento por fusión implica el calentamiento de una mezcla de los componentes especificados arriba a una temperatura por arriba de la temperatura de ablandamiento del aglutinante polimérico. La temperatura de ablandamiento puede ser un tanto inferior que la temperatura de ablandamiento intrínseca del aglutinante polimérico debido a la presencia de plastificantes y/o al hecho que el tensioactivo no iónico puede ejercer un efecto plastificante. La temperatura de ablandamiento puede definirse como la temperatura a la cual el aglutinante polimérico experimenta un cambio en la velocidad de disminución de la viscosidad en función de la temperatura. Durante la etapa de procesamiento por fusión, la temperatura de calentamiento no excede la temperatura de fusión del imatinib o de la sal de imatinib.

40 La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después del calentamiento. Por ejemplo, pueden mezclarse primero los componentes y después fundirse, o mezclarse y fundirse de forma simultánea. Habitualmente, la masa se homogeneiza para dispersar los principios activos de forma eficaz. También puede ser conveniente fundir primero el aglutinante polimérico y después combinar y homogeneizar los principios activos.

45 Habitualmente, la temperatura a la cual se lleva a cabo el procesamiento por fusión se encuentra en el intervalo de 70 a 250 °C, preferentemente de 80 a 180 °C y muy preferentemente de 100 a 140 °C.

50 El procesamiento por fusión tiene lugar en un aparato habitual para este propósito. Son particularmente adecuadas las extrusoras o las amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillos de interacción, o bien extrusoras de tornillos múltiples, preferentemente, extrusoras de doble tornillo, que pueden girar en el mismo sentido o bien en sentido contrario y, de forma opcional, estar equipadas con discos de amasamiento u otros elementos de tornillo para mezclar o dispersar la fusión. Se observará que las temperaturas de trabajo se determinarán también por el tipo de extrusora o el tipo de configuración dentro de la extrusora utilizada.

55 Parte de la energía necesaria para fundir y mezclar los componentes en la extrusora puede proporcionarse mediante elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y el corte del material en la extrusora también pueden proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una fusión homogénea de los componentes. Se puede aplicar vacío en por lo menos una sección de la extrusora para retirar disolventes residuales, por ejemplo agua, para evitar incompatibilidades entre los excipientes y el principio activo, o impactos negativos sobre la estabilidad de la formulación, por ejemplo, la dureza de unidades de dosificación única, o la degradación del principio activo.

60 El procesamiento por fusión se lleva a cabo preferentemente mediante extrusión por fusión, es decir, mediante el uso de una extrusora. El proceso de extrusión por fusión comprende las siguientes etapas:

65

- (a) mezclar y calentar imatinib o una sal del mismo, por lo menos un aglutinante polimérico, y por lo menos un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable, y de forma opcional ingredientes adicionales para obtener una masa moldeable cohesiva; y
 (b) empujar la masa a través de un troquel.

5 De acuerdo con la invención, la masa moldeable cohesiva preferentemente está formada de manera directa. El término "formación directa" se entiende que significa a un proceso que implica dar directamente a la masa la forma deseada de la forma de dosificación; y permitir la solidificación de la masa. Tal proceso se contrapone con el modo
 10 convencional de uso de un granulado (por ejemplo, un granulado obtenido mediante un proceso de granulación por vía húmeda o un granulado obtenido mediante un proceso de granulación por fusión), el cual se combina después con excipientes y se comprime o compacta para formar un comprimido. Evidentemente, la ventaja del proceso de formación directa se encuentra en la eliminación de varias etapas de proceso. Normalmente, los comprimidos
 15 moldeados por compresión/compactación se caracterizan por que tienen una fase interna (que corresponde a las partículas granuladas preformadas) y una fase externa que rodea y que mantiene unida la fase interna. Además de las faltas de homogeneidad ya presentes en la masa moldeable cohesiva, las formas de dosificación formadas de manera directa consisten esencialmente en una fase única.

Los expertos en la materia conocen varios procesos de formación directa, entre los cuales son preferentes el calandrado, el moldeado por inyección, y la termoformación.

20 El calandrado indica a un proceso donde la masa moldeable cohesiva se introduce en una calandria con dos rodillos de giro en sentido contrario con depresiones mutuamente correspondientes en sus superficies. Se puede lograr un amplio intervalo de formas de dosificación mediante la utilización de rodillos con formas de depresiones distintas. Los procesos adecuados se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0799013, EP 0802779, o EP 1135092.

25 El moldeado por inyección indica a un proceso donde la masa moldeable se inyecta a alta presión en un molde, que es la inversa de la forma deseada. Los métodos adecuados se describen en el documento WO 01/43943.

30 La termoformación indica procesos donde una mezcla en polvo se coloca en una cavidad de molde y se calienta a una temperatura de formación para inducir la sinterización de la mezcla. La masa moldeable cohesiva así formada adopta la forma de la cavidad de molde. Posteriormente, la forma de dosificación moldeada se solidifica. Se puede ayudar a la deformación de la mezcla mediante el uso de una herramienta de troquelado calentada. Se describen métodos adecuados en el documento WO 05/016313.

35 Las formas de dosificación pueden variar de forma y, por ejemplo, pueden tener una forma redonda, ovalada, alargada, cilíndrica o cualquier otra forma adecuada. Para facilitar la ingesta por un mamífero de tal forma de dosificación, es ventajoso dar a la forma de dosificación una forma apropiada. Los comprimidos grandes que se pueden tragar cómodamente son, por lo tanto, preferentemente alargados en lugar de redondeados.

40 Un revestimiento de película sobre la forma de dosificación contribuye adicionalmente a la facilidad con la cual puede ingerirse. Un revestimiento de película mejora también el sabor y proporciona un aspecto elegante. Si se desea, el revestimiento de película puede ser un revestimiento entérico. El revestimiento de película incluye habitualmente un material formador de película polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el revestimiento de película
 45 puede comprender adicionalmente un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo, un tipo de Tween® y, opcionalmente, un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El revestimiento de película puede comprender también talco como antiadhesivo. El revestimiento de película representa habitualmente menos que aproximadamente el 5 % en peso de la forma de dosificación.

50 Las formas de dosificación de acuerdo con la invención presentan resistencia a la abrasión y dureza mejoradas.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención son útiles para la indicación humana de imatinib, tal como tratamiento antitumoral, por ejemplo, tratamiento de trastornos proliferativos no malignos y malignos, por ejemplo, leucemias, gliomas, sarcomas, tumores de próstata, mama, gastrointestinales, pulmonares, de ovario.

55 Las figuras adjuntas y los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

Las Figuras 1 a 5 muestran la liberación de fármaco de formas de dosificación de acuerdo con la invención a distintos valores de pH.

60 Ejemplos

Los componentes indicados en la Tabla I a continuación se mezclaron utilizando un mezclador de alto corte. Los excipientes líquidos se granularon con las materias primas sólidas. Después se alimentó la mezcla en polvo en una extrusora de dos tornillos (Rheomex PTW 16, Thermo Electron, Karlsruhe, Alemania) a una velocidad de 0,8 kg/hora y a una temperatura de procesamiento de 130 °C. Se alimentó el extrudado en una calandria con dos rodillos de giro

en sentido contrario que tenían cavidades mutuamente correspondientes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos alargados de aproximadamente 1200 mg (que corresponde a 800 mg de base libre de imatinib) de 18,8 mm de longitud y de 9,55 mm de diámetro.

- 5 Las propiedades de liberación de las formas de dosificación resultantes se midieron con un aparato de disolución (cesta rotatoria) de acuerdo con USP, a 100 rpm y a 37 °C. El volumen del medio de disolución fue de 900 ml. Como medios de disolución se utilizaron ácido clorhídrico 0,1 mol/l (pH 1,0); acetato de sodio 50 mmol/l (pH 4,5) y dihidrogeno fosfato de potasio 50 mmol/l (pH 6,8). Se retiraron muestras de 10 ml a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, y 8 horas. Después de dilución con un volumen apropiado de ácido clorhídrico 0,1 mol/l, las muestras se analizaron mediante espectrofotometría UV a 264 nm.
- 10

Los resultados de los estudios de disolución se muestran en las figuras 1 a 5.

Tabla I

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Mesilato de imatinib	80	80	80	80	80
Klucel EF ¹	10	10			10
Klucel MF ¹			10		
Ethocel V100 ²	2	1			
Kollidon SR ³				12	
Lauroglycol FCC ⁴	7		7		
Lauroglycol 90 ⁴					7
Labrafac PG ⁵		7		5	
Estearil fumarato sódico	1	2	3	3	3
1) Hidroxipropilcelulosa 2) Etilcelulosa 3) Acetato de polivinilo 80/polivinilpirrolidona 19 4) Monolaurato de propilenglicol 5) Dicaprilocaprato de propilenglicol					

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación, que comprende una mezcla procesada por fusión de
- 5 (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de imatinib o una sal del mismo,
(b) por lo menos un aglutinante polimérico que tiene una temperatura de transición vítrea Tg de desde +10 °C a
180 °C, y
(c) por lo menos un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable que tiene un HLB de 3,5 o menos,
10 seleccionado de un éster de ácido graso de poliol, un éster de ácido graso de poliol polialcoxilado, un éter de
alcohol graso polialcoxilado o una mezcla de los mismos.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, donde el imatinib o una sal del mismo está presente en una
cantidad de por lo menos el 50 % en peso a base del peso total de la mezcla procesada por fusión.
- 15 3. La forma de dosificación de la reivindicación 1 o 2, que está formada directamente.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 3, donde la formación directa se lleva a cabo mediante calandrado,
moldeado por inyección, o termoformación.
- 20 5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, donde el tensioactivo no iónico es un mono o diéster de ácido
graso de propilenglicol o una mezcla de los mismos.
6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el tensioactivo no iónico
tiene un HLB de 2,5 o menos.
- 25 7. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aglutinante polimérico se
selecciona del grupo que consiste en ésteres de celulosa, éteres de celulosa, hidroxialquilcelulosas,
hidroxialquilalquilcelulosas, ftalatos de celulosa, succinatos de celulosa y homo o copolímeros de vinilpirrolidona, y
mezclas de los mismos.
- 30 8. Un método para preparar la forma de dosificación de la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- (a) mezclar y calentar imatinib o una sal del mismo, dicho aglutinante polimérico y dicho tensioactivo no iónico
farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente ingredientes adicionales para obtener una masa moldeable
35 cohesiva; y
(b) empujar la masa a través de un troquel.
9. El método de la reivindicación 8, que comprende llevar la masa moldeable cohesiva directamente a la forma
deseada de la forma de dosificación.
- 40

Fig. 1 Ejemplo 1

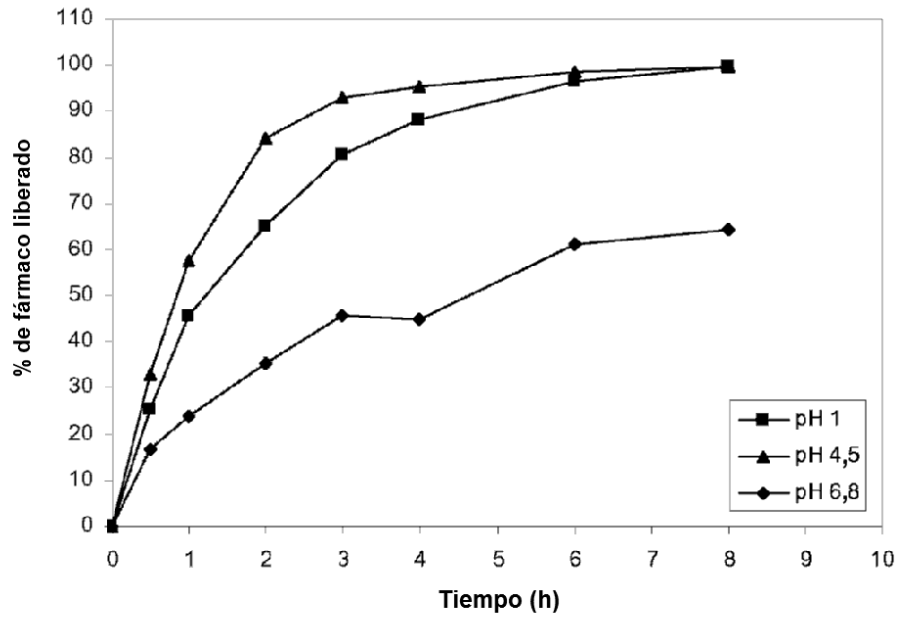


Fig. 2 Ejemplo 2

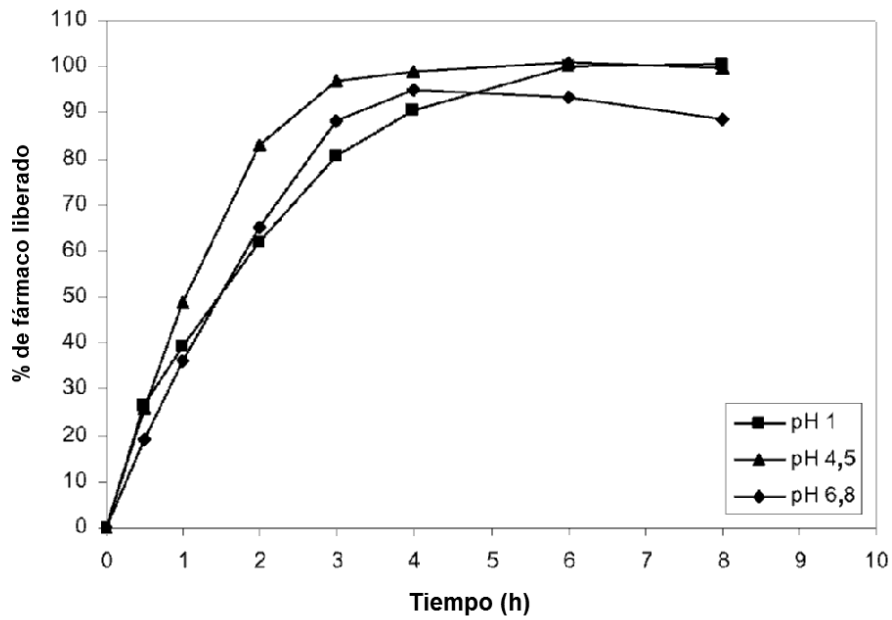


Fig. 3 Ejemplo 3

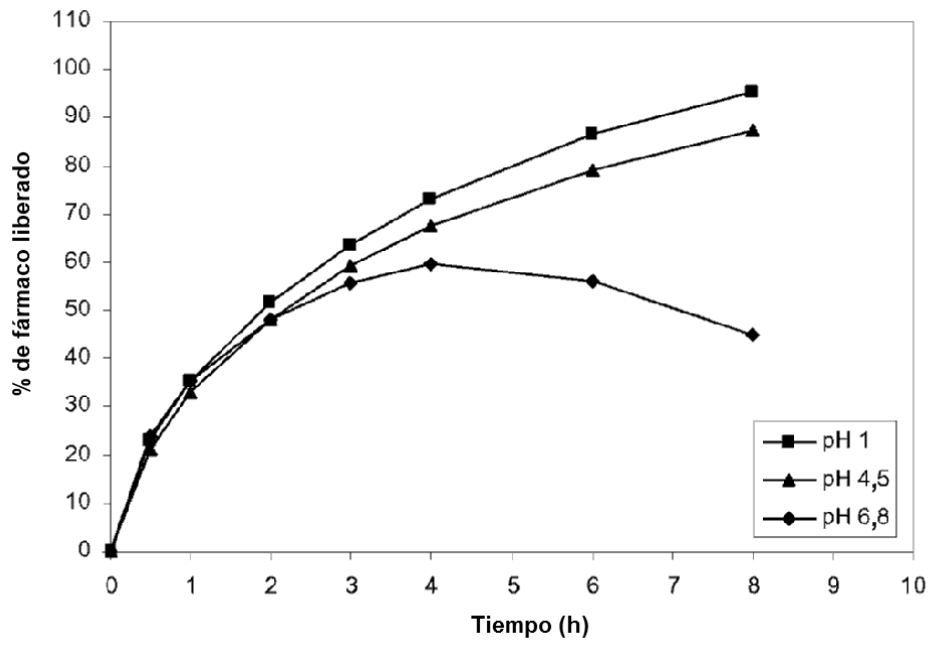


Fig. 4 Ejemplo 4

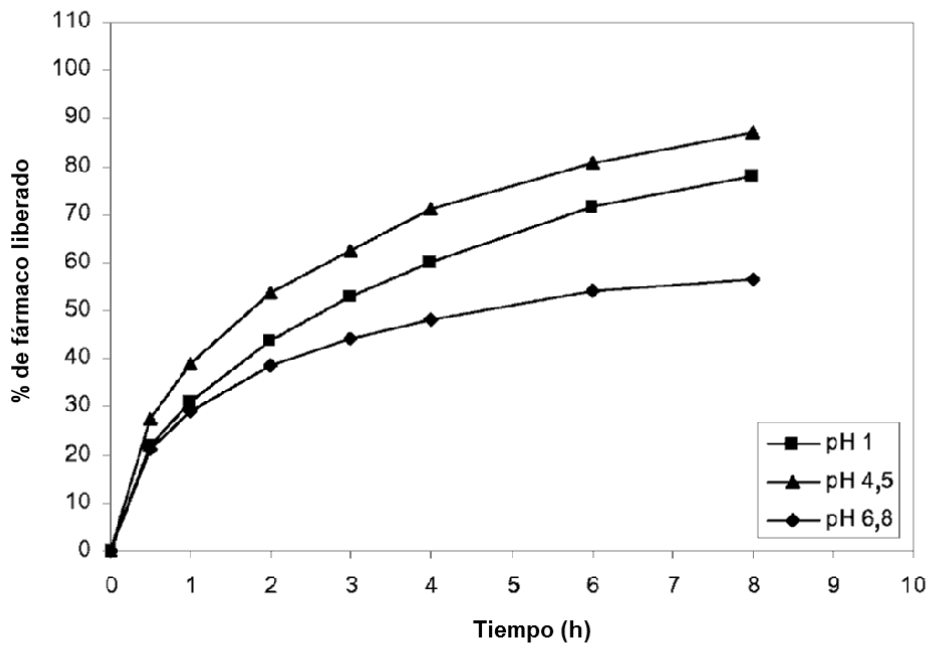


Fig. 5 Ejemplo 5

