(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 683 361**

(51) Int. CI.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13004915 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2803353**

(54) Título: **Composiciones de Imatinib**

(30) Prioridad:

14.05.2013 IN CH21372013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

(73) Titular/es:

HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80&81 A.P.I.E
Balanagar Hyderabad Telangana 500 018, IN

(72) Inventor/es:

PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
KHADGAPATHI, PODILI;
KAMALAKAR REDDY, GOLI y
KIRAN KUMAR, MADALLAPALLI

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

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

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

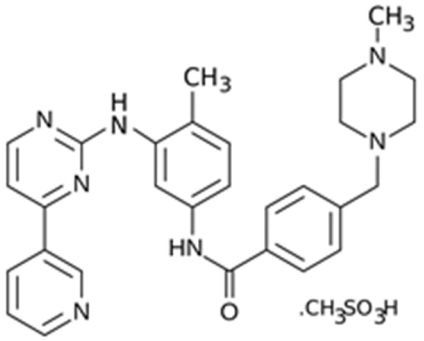
Composiciones de Imatinib

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden imatinib, más específicamente a comprimidos recubiertos con película que comprenden mesilato de imatinib.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El mesilato de Imatinib, metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida, fue descrito en el documento EP0564409. Su fórmula estructural es la siguiente:



El mesilato de imatinib se comercializa en Europa bajo el nombre comercial de Glivec® por Novartis en forma de comprimidos de 100 mg y 400 mg para el tratamiento de varios tipos de cáncer incluyendo dermatofibrosarcoma, tumores del estroma gastrointestinal y leucemia mieloide crónica.

Son conocidas varias formas polimórficas cristalinas del mesilato de imatinib. Por ejemplo, la solicitud internacional de patente WO9903854 describe las formas cristalinas alfa y beta del mesilato de imatinib. Según el documento WO9903854, la forma cristalina beta del mesilato de imatinib es más apropiada para aplicaciones farmacéuticas que la forma alfa debido a que la forma beta presenta mejores características de estabilidad y de flujo.

Para mejorar la adherencia al tratamiento y la comodidad del paciente, se han desarrollado comprimidos con un alto porcentaje de principio activo y con un tamaño inferior.

Por ejemplo, la solicitud internacional de patente WO2003090720 describe comprimidos recubiertos con película preparados por granulación húmeda que comprenden del 30% al 80% en peso de mesilato de imatinib. Los comprimidos ejemplificados se recubren con una dispersión acuosa de recubrimiento. Según las realizaciones preferidas descritas, el mesilato de imatinib está presente en los comprimidos como forma cristalina beta. Además, WO11160798A describe comprimidos recubiertos con película con una cantidad de mesilato de imatinib de 82% a 89%, que ha sido granulado mediante granulación húmeda con agua sin ningún otro excipiente.

Además, el documento anónimo, "stable tablet formulation containing more than 80% of Imatinib mesylate" IP.COM, referencia IPCOM000167554D, 2008, describe comprimidos que comprenden un 85% de mesilato de imatinib preparados mediante granulación húmeda, compresión directa o compactación con rodillo y recubierto utilizando un recubrimiento de película a base de hipromelosa. Este documento no menciona la forma cristalina del mesilato de imatinib utilizado en la formulación ni el disolvente utilizado para el recubrimiento.

También se han descrito comprimidos con un alto porcentaje de mesilato de imatinib en forma cristalina alfa. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2012019633 describe comprimidos que comprenden alrededor del 60% de mesilato de imatinib forma alfa, preparados por compresión de un granulado preparado por granulación húmeda que contiene del 95 al 99% del principio activo, y recubiertos con una solución acuosa de recubrimiento de película. Además, el documento US2007036850A describe comprimidos que comprenden de 25 a 80% de mesilato de imatinib, preferiblemente en forma alfa, preparados mediante granulación en seco y recubiertos con una solución acuosa formadora de película.

La publicación internacional WO2011121593A1 describe composiciones de comprimidos recubiertos con una película que contiene un alto porcentaje de principio activo que comprende mesilato de imatinib en cantidades que

superan el 80%, en las que los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento de película de base acuosa que comprende alcohol polivinílico.

Los presentes inventores han observado que las composiciones de comprimidos con un alto porcentaje de imatinib del estado de la técnica muestran problemas de estabilidad cuando se someten a condiciones de estrés, por ejemplo, presentan problemas de conversión polimórfica.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar comprimidos con un alto porcentaje de imatinib con alta estabilidad, particularmente que sean estables bajo condiciones de estrés, por ejemplo, que sean estables contra la conversión polimórfica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona composiciones en forma de comprimidos recubiertos con película con un alto porcentaje de mesilato de imatinib en forma alfa, donde la forma sólida inicial de mesilato de imatinib se mantiene durante el almacenamiento (por ejemplo, durante 1 a 3 meses a 40ºC ±2ºC y 75% ±5% de humedad relativa).

Las composiciones de la invención sorprendentemente han mostrado una estabilidad mejorada respecto a los comprimidos con un alto porcentaje de imatinib conocidos en la técnica anterior, en particular, por ejemplo, respecto a las composiciones recubiertas con soluciones acuosas de recubrimiento con película.

Sin pretender quedar ligado a la teoría, el incremento de estabilidad puede atribuirse al recubrimiento por película aplicado con un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

Por lo tanto, los inventores han descubierto que, sorprendentemente, el recubrimiento del núcleo de un comprimido con un alto porcentaje de mesilato de imatinib en forma alfa con una solución formadora de película de recubrimiento con disolvente orgánico previene que el mesilato de imatinib alfa experimente cambios polimórficos durante el almacenamiento, incluso bajo condiciones de estrés.

Las composiciones de la invención han demostrado otras mejoras sobre composiciones del estado de la técnica, por ejemplo, una velocidad de disolución mejorada.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención está dirigido a un comprimido de liberación inmediata recubierto por película que comprende del 95% a 99% en peso de mesilato de imatinib, basado en el peso total del comprimido recubierto con película, donde el núcleo del comprimido que comprende el principio activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, está recubierto con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y donde dicha sal mesilato se encuentra en forma cristalina alfa caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) con picos aproximadamente en las siguientes posiciones de ángulo 2θ 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6, 23.2, 24.9, 28.0 y 28.6 ±0.2 grados.

El segundo aspecto de la invención está dirigido a un procedimiento de preparación de un comprimido de liberación inmediata recubierto por película que comprende del 95% al 99% en peso de mesilato de imatinib basado en peso total del comprimido recubierto con película y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende el recubrimiento de un núcleo de comprimido que comprende el principio activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con una disolución o dispersión en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y donde dicho mesilato de imatinib se encuentra en forma cristalina alfa caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo (PXRD) con picos aproximadamente en las siguientes posiciones de ángulo 2θ 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6, 23.2, 24.9, 28.0 y 28.6 ±0.2 grados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La forma cristalina alfa del mesilato de imatinib es una forma polimórfica preparada y caracterizada mediante los procedimientos descritos en el documento WO9903854, más específicamente tal como se describe en el ejemplo 1 de WO9903854.

La forma cristalina alfa del mesilato de imatinib se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que muestra sus picos relevantes a valores de ángulo 2θ de aproximadamente 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6, 23.2, 24.9, 28.0 y 28.6 ± 0.2 grados.

Una forma farmacéutica de liberación inmediata, tal como se define en la Farmacopea Europea 7.0 04/2010:1502, es una preparación que muestra una liberación del principio activo que no se ha modificado deliberadamente

mediante un diseño de formulación especial y/o método de fabricación. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas.

En el presente documento, se entiende como recubrimiento con película basado en disolventes orgánicos a un recubrimiento con película que se aplica con un sistema de disolventes de recubrimiento que consiste en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos.

Un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos como se describen en el presente documento pueden contener hasta un 10% en peso de agua, preferiblemente los disolventes son anhidros. En el presente documento se entiende como disolvente orgánico anhidro un disolvente orgánico que contienen menos del 5% en peso de agua.

El comprimido de liberación inmediata recubierto con película de la invención comprende de 95% a 99% en peso, preferiblemente de 96% a 99% en peso, de mesilato de imatinib.

El comprimido de liberación inmediata recubierto con película de la invención comprende mesilato de imatinib en forma cristalina alfa. Ventajosamente, en el comprimido de liberación inmediata recubierto con película, la forma alfa cristalina de mesilato de imatinib se mantiene cuando se determina mediante la técnica de XRPD después de almacenarla a 40ºC y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses.

Más preferiblemente, en dicho comprimido de liberación inmediata recubierto con película, la sal de imatinib no experimenta conversión polimórfica durante el almacenamiento en condiciones de estrés. El agente de recubrimiento con película de liberación inmediata utilizado en las composiciones de la invención comprende hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, la gama de productos Opadry® basados en hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol. Más preferiblemente, el agente de recubrimiento con película es una composición de Opadry® que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, macrogol y talco.

De acuerdo con la presente invención, el núcleo del comprimido puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre diluyentes, deslizantes, lubricantes, y sus combinaciones. La expresión "excipientes farmacéuticamente aceptables" o simplemente "excipientes" se refiere a materiales, composiciones, o vehículos que son farmacéuticamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica. También debe ser adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio , fosfato tribásico de calcio, caolín, carbonato de magnesio , óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol, talco, y similares, y sus combinaciones.

Ejemplos de aglutinantes incluyen polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, acacia en polvo, gelatina, goma de guar, carbómeros, y similares, y sus combinaciones.

Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, fosfato tribásico de calcio, y similares, y sus combinaciones.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearate de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y similares, y sus combinaciones. El lubricante preferido es estearato de magnesio.

Ventajosamente, el procedimiento de la invención proporciona comprimidos pequeños con un alto porcentaje de principio activo, manteniendo la cantidad de excipientes lo más baja posible mientras se cumplen los requisitos de biodisponibilidad y de bioequivalencia de los productos farmacéuticos. Por lo tanto, en una realización preferida de la invención, el comprimido preparado por el procedimiento de la invención está libre de aglutinantes y disgregantes. En una realización más preferida, el núcleo del comprimido de las composiciones de la invención, obtenido por el proceso de la invención, consiste en mesilato de imatinib y lubricantes, más preferiblemente estearato de magnesio.

En una realización, el núcleo del comprimido consiste de 0.10% a 1.00% de estearato de magnesio y de 97.75% a 99% de mesilato de imatinib, y de 0.75% a 1.25% de recubrimiento de película basado en HPMC en porcentaje en peso del comprimido recubierto con película final.

A los efectos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "porcentaje (%) en peso" se refiere al porcentaje de cada ingrediente de la composición en relación con el peso total del comprimido recubierto con película final.

A los efectos de la invención, cualquier intervalo proporcionado se considera que incluye tanto su límite inferior como el superior. Los intervalos proporcionados deben considerarse aproximados, a menos que se indique específicamente.

Según el procedimiento de la invención, el recubrimiento del núcleo del comprimido se lleva a cabo en un disolvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos.

En una realización preferida, el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos utilizados en el procedimiento de la invención se selecciona entre C1-C3 alcohol, por ejemplo metanol, etanol o alcohol isopropílico, acetato de etilo, lactato de etilo, acetona, diclorometano, 1,1,1-tricloroetano, cloroformo, y sus mezclas. Preferiblemente, el sistema de disolventes es una mezcla de alcohol C1-C3/diclorometano, más preferiblemente alcohol isopropílico/diclorometano.

En una realización preferida de la invención, el sistema de disolventes de la etapa de recubrimiento es anhidro, es decir, tiene un contenido de agua de hasta un 5% en peso en el sistema de disolventes.

La etapa de recubrimiento del procedimiento de la invención comprende aplicar la solución de recubrimiento al núcleo del comprimido y secar el comprimido recubierto para eliminar el disolvente y obtener el comprimido recubierto con película final mediante los procedimientos y métodos conocidos en el estado de la técnica. Las condiciones adecuadas y/o los equipos utilizados, pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica según el comprimido que se pretenda preparar.

De manera similar, las composiciones del núcleo del comprimido de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse según procedimientos del estado de la técnica. El procedimiento más preferido para preparar el núcleo del comprimido de las composiciones de la invención es por compresión directa. El comprimido de liberación inmediata recubierto con película de la invención comprende de 95% a 99% en peso, más preferiblemente de 96% a 99% en peso, de mesilato de imatinib.

En una realización particularmente preferida del procedimiento de la invención, el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa del mesilato de imatinib, opcionalmente junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. El mesilato de Imatinib está en forma cristalina alfa.

En una realización todavía más preferida, el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa de mesilato de imatinib alfa y un lubricante.

La compresión directa implica mezclar una composición que comprende mesilato de imatinib en forma cristalina alfa y uno o más excipientes y comprimirla directamente en un comprimido. La compresión directa es fácil, sencilla y aplicable a escala industrial. Las condiciones adecuadas y/o los equipos utilizados para comprimir adecuadamente la mezcla para obtener el núcleo del comprimido pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica según el comprimido que se pretenda preparar.

Respecto a las condiciones específicas para llevar a cabo los procedimientos de la invención, el experto sabría cómo ajustar los parámetros de cada uno de los pasos indicados anteriormente basándose en la descripción y en los ejemplos de la presente invención.

El presente documento también describe un comprimido de liberación inmediata recubierto con película obtenido mediante el procedimiento de la invención.

El comprimido de liberación inmediata recubierto con película "obtenido mediante" el proceso de la invención son utilizados en el presente documento para definir la composición por el procedimiento para obtenerla y se refiere al producto obtenido mediante el proceso de preparación que comprende la etapa de recubrimiento definido arriba. Para el propósito de la invención las expresiones "obtenido", "obtenible" y expresiones equivalentes se utilizan indistintamente, y en todo caso, la expresión "obtenido" abarca la expresión "obtenible".

Todas las realizaciones del comprimido de liberación inmediata recubierto con película de la invención contemplan todas las combinaciones proporcionadas por todas las realizaciones del procedimiento de la invención y por las combinaciones de las mismas.

Además, la invención también incluye un comprimido de liberación inmediata recubierto con película que comprende de 95% a 99%, más preferiblemente de 96% a 99% en peso del mesilato de imatinib, basado en el peso total del comprimido recubierto con película, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde dicha sal mesilato se encuentra en forma cristalina alfa y el comprimido se prepara mediante un procedimiento que comprende el recubrimiento de un núcleo de un comprimido con un agente de recubrimiento de película empleando un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos como sistema de disolventes de recubrimiento.

El comprimido recubierto de liberación inmediata obtenido por el procedimiento de la invención sorprendentemente ha mostrado una estabilidad mejorada frente al almacenamiento manteniendo el mesilato de imatinib estable en forma cristalina alfa sin sufrir conversión polimórfica durante el almacenamiento.

La conversión polimórfica se mide mediante las técnicas conocidas en la técnica. Preferiblemente, el porcentaje de conversión polimórfica se mide mediante técnicas de PXRD conocidas. Por ejemplo, en una mezcla de polimorfos, la cantidad de cada polimorfo puede calcularse con referencia a la intensidad relativa de los picos de XRD que caracterizan a cada uno de los polimorfos.

En una realización más preferida de la invención, el comprimido de liberación inmediata recubierto con película obtenido mediante el procedimiento de la invención conserva la forma cristalina alfa del mesilato de imatinib en el almacenamiento a 40ºC, 75% de HR, durante 3 meses.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a una composición que comprende el núcleo de un comprimido obtenido por compresión directa de una composición que comprende de 95% a 99%, más preferiblemente de 96% a 99%, de mesilato de imatinib basado en el peso total de la composición de comprimido de liberación inmediata recubierto con película y de uno o más excipientes, donde el núcleo del comprimido está recubierto con una disolución de recubrimiento con película con disolvente orgánico que comprende hidroxipropilmetil celulosa.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a una composición estable en forma de comprimido de liberación inmediata recubierto con película que comprende la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición en forma de comprimido conserva su forma polimórfica inicial durante el almacenamiento (e.g. durante 1 a 3 meses a 40°C±2ºC y humedad relativa de 75%±5%). Más específicamente, donde el recubrimiento se aplica como un recubrimiento de película en un disolvente orgánico y comprende hidroxipropilmetil celulosa.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición estable en forma de comprimidos recubiertos con película que comprende, en base al peso total del comprimido recubierto con película, del 97% al 99% de mesilato de imatinib forma cristalina alfa, 0.1 a 1% de estearato de magnesio y de 0.75% a 1.25% de revestimiento de película a base de hidroxipropil metilcelulosa; donde la composición está libre de aglutinantes y disgregantes; y la composición se prepara mediante un procedimiento de compresión directa. Preferiblemente, donde el recubrimiento con película es un recubrimiento con película basado en disolvente orgánico.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye "consiste". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los ejemplos siguientes se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1 a 3:

Tabla 1

Ingredientes	Ejemplo 1 mg/Comprimido	Ejemplo 2 mg/Comprimido	Ejemplo 3 mg/Comprimido
Mesilato de imatinib (forma α)	478.00#	478.00#	478.00#
Estearato de magnesio	0.75	2.00	3.00
Recubrimiento:			
Opadry® amarillo 03F82597 *	4.78	4. 80	4. 81
Alcohol isopropílico	c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano	c.s.	c.s.	c.s.
Peso comprimido recubierto	483.53	484.80	485.81
# 478 mg de mesilato de Imatinib contiene 400 mg de Imatinib. *La composición de Opadry® amarillo 03F82597 comprende hidroxipropilmetil celulosa, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido del hierro rojo.			

Breve procedimiento de fabricación:

1. El mesilato de Imatinib se tamizó y se cargó en el mezclador,
2. el estearato del magnesio se tamizó y se cargó en el mezclador y se mezcló durante 5 minutos,
3. la mezcla lubricada del paso 2 se comprimió en forma de comprimidos,
4. El comprimido de la etapa 3 se recubrió utilizando una dispersión de Opadry® amarillo 03F82597 en alcohol isopropílico y diclorometano.

Ejemplo 5: (Ejemplo Comparativo):

Se realizó un estudio de disolución comparativo entre la composición de imatinib preparada según la presente invención y composición de imatinib preparada según el documento WO2011121593A1:

Condiciones de disolución:

Medio de disolución: 0.1N ácido clorhídrico
Volumen: 1000 ml
Aparato: II USP (palas)
Velocidad: 50 RPM

Tabla 2:

Tiempo en minutos	Composición de imatinib preparada según la presente invención (Ejemplo 3)	Composición de imatinib preparada según la patente '593
10	58	54
15	82	73
20	94	85
30	102	98
45	103	102

Como puede verse en la tabla 2, la composición de imatinib preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 de la presente invención mostró propiedades de disolución ligeramente mejores en comparación con la composición del imatinib preparada según la patente '593.

Ejemplo 6: (Estudio de estabilidad):

La estabilidad de los comprimidos de imatinib preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 se evaluaron en base a la estabilidad polimórfica después de almacenamiento durante tres meses a 40 ºC y 75% de humedad relativa. La estabilidad polimórfica se refiere a la estabilidad de la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib para permanecer en la forma polimórfica inicial sin sufrir conversión polimórfica después de almacenamiento.
La conversión polimórfica se mide mediante las técnicas conocidas en la estado de la técnica. En particular, cada forma polimórfica conocida de imatinib puede caracterizarse por un conjunto único de picos en el difractograma de

difracción de rayos X en polvo que tiene posiciones del ángulo 2θ. La Tabla 3 a continuación muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de los comprimidos de Imatinib (Ejemplo 3) almacenados a 40°C y 75% HR durante 3 meses.

Tabla 3

Picos en el difractograma de difracción de rayos X en polvo (XRD)	
Forma de mesilato de imatinib inicial mostrando posiciones de ángulo 2θ a aproximadamente (± 0.2 grados)	Después de almacenamiento durante tres meses, teniendo posiciones de ángulo 2θ a aproximadamente (± 0.2 grados)
4.914	4.951
10.459	10.501
14.913	14.949
16.511	16.554
17.708	17.765
18.107	18.164
18.644	18.695
19.099	19.147
21.298	21.348
21.640	21.690
23.184	23.222
24.911	24.941
28.050	28.071
28.568	28.592

Resultados de la tabla 3, mostrando que la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib se mantiene en los comprimidos que fueron recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa en disolvente orgánico.

Ejemplos de referencia 7 y 8:

Tabla 4:

Ingredientes	Ejemplo 7 mg/comprimido	Ejemplo 8 mg/comprimido
Mesilato de imatinib[#] (amorfo)	478.00	478.00
Lactosa monohidrato	40.00	-
Celulosa microcristalina	37.00	-
Povidona K-90	5.00	-
Dióxido de silicio coloidal	2.00	-
Estearato de magnesio	5.00	3.00
Recubrimiento:		
Opadry® amarillo 03F82597	8.00	4.81
alcohol isopropílico	c.s.	c.s.
Diclorometano	c.s.	c.s.
Peso comprimido recubierto	575.00	485.81

[#] 478 mg de mesilato de Imatinib contienen 400 mg de Imatinib.

Breve procedimiento de preparación:

1. Todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron tamizados y cargados en un mezclador,
2. Se tamizó el estearato de magnesio,
3. La mezcla del paso 1 se lubricó con el estearato de magnesio del paso 2,
4. La mezcla lubricada del paso 3 se comprimió en forma de comprimido,
5. El comprimido de la etapa 4 se recubrió utilizando una dispersión de Opadry® amarillo 03F82597 en alcohol isopropílico y diclorometano.

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

EP0564409
WO9903854

IPCOM000167554D
WO2003090720
WO11160798
WO2011121593
Farmacopea Europea 7.0 04 / 2010:1502

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación inmediata recubierto por película que comprende del 95% al 99% en peso de mesilato de imatinib como principio activo, basado en el peso total del comprimido recubierto con película, donde el núcleo del comprimido que comprende el principio activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, está recubierto con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y donde dicha sal mesilato se encuentra en forma cristalina alfa caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo (PXRD) con picos aproximadamente en las siguientes posiciones de ángulo 2θ 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6, 23.2, 24.9, 28.0 y 28,6 ±0.2 grados.

2. Comprimido de liberación inmediata recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 96% al 99% en peso de mesilato de imatinib como un agente activo basado en el peso total del comprimido recubierto con película.

3. Comprimido de liberación inmediata recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha forma cristalina alfa de mesilato de imatinib se mantiene cuando se determina mediante la técnica de XRPD después de almacenarla a 40ºC y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses.

4. Procedimiento para la preparación de un comprimido de liberación inmediata recubierto con película que comprende de 95% a 99% en peso de sal de mesilato de imatinib como principio activo basado en el peso total del comprimido recubierto con película y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes etapas:
a) recubrir el núcleo de un comprimido que comprende dicho ingrediente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con una solución o una dispersión de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos
y donde dicha sal mesilato está en la forma cristalina alfa caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo (PXRD) que muestra picos aproximadamente en los siguientes ángulos 2θ 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6, 23.2, 24.9, 28.0, y 28.6 ± 0.2 grados.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde el comprimido de liberación inmediata recubierto con película comprende del 96% al 99% en peso de mesilato de imatinib como agente activo basado en el peso total del comprimido recubierto con película.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib se mantiene cuando se determina mediante la técnica de XRPD después de almacenarla a 40ºC y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 - 6, en el que dicho núcleo del comprimido consiste en mesilato de imatinib y lubricante.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, donde la composición de los comprimidos recubiertos con película es de 0.10% a 1.00% en peso de estearato de magnesio, de 0.75% a 1.25% en peso de recubrimiento con película basado en HPMC y de 97.75 a 99% en peso de mesilato de imatinib.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4-8, donde el disolvente orgánico o la mezcla de disolventes orgánicos se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, lactato de etilo, acetona, diclorometano, 1,1,1- tricloroetano, cloroformo, y sus mezclas.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es una mezcla de alcohol C1-C3/diclorometano, preferiblemente isopropanol/diclorometano.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, donde el disolvente orgánico o la mezcla de disolventes orgánicos es anhidro.

12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-11, donde el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa de mesilato de imatinib en forma cristalina alfa o en forma amorfa, opcionalmente junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 0564409 A
- WO 9903854 A
- WO 2003090720 A
- WO 11160798 A
- WO 2012019633 A
- US 2007036850 A
- WO 2011121593 A1
- WO 2011121593 A