

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 095**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

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: **14.05.2014 E 14001695 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2803352**

54 Título: **Comprimidos de imatinib de dosis alta**

30 Prioridad:

14.05.2013 IN CH21372013

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

30.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 692 095 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).

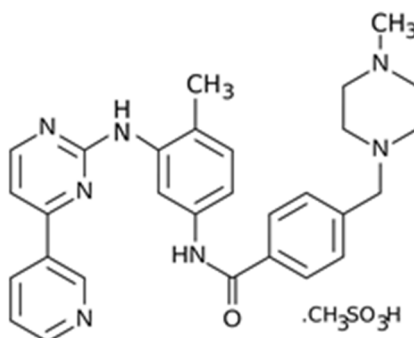
DESCRIPCIÓN

Comprimidos de imatinib de dosis alta

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

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa utilizado en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. El mesilato de Imatinib tiene el nombre químico metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida. Presenta la siguiente estructura molecular:



- 15 Imatinib, así como procedimientos para su preparación se describen en la solicitud de patente Europea EP0564409A.

Imatinib se comercializa en Europa por Novartis bajo la marca comercial Glivec®. Está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda positiva del cromosoma de Philadelphia (LLA Ph-positiva), enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/SMP), Síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC), Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

- 20 Actualmente, las formas farmacéuticas de Glivec® autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento comprenden imatinib en forma de su sal mesilato y en dosis equivalentes a 50 mg y 100 mg de imatinib como cápsulas duras y a 100 mg y 400 mg como comprimidos recubiertos con película.

Según el SmPC de Glivec®, imatinib debe administrarse una vez al día en dosis de 400 mg o 600 mg, mientras que la dosis diaria de 800 mg debe administrarse en tomas de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

- 30 Por lo tanto, actualmente un paciente que necesita tomar una dosis de 600 mg de imatinib necesita tomar varios comprimidos, tres comprimidos (uno de 400 mg y dos de 100 mg) o uno de 400 mg y medio de otro de 400 mg.

Es conocido que la disfagia (disfunción de la deglución) y la odinofagia (deglución dolorosa) son comunes en pacientes con cáncer. Para pacientes incapaces de tragar los comprimidos o las cápsulas, según el SmPC de Glivec®, las composiciones pueden dispersarse en un vaso de agua mineral. Sin embargo, el número necesario de comprimidos debe introducirse en un volumen apropiado de bebida (aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg), por lo que para una dosis de 600 mg se necesitarían hasta 300 ml. Además, se destacan advertencias especiales relativas a la manipulación de las cápsulas debido a que su contenido ha mostrado toxicidad reproductiva en animales.

- 40 La falta de adherencia al tratamiento es un problema conocido en enfermedades crónicas. Varios estudios han demostrado que la falta de adherencia al tratamiento con imatinib es frecuente y que tiene un impacto significativo en el grado de respuesta del paciente al tratamiento. Informes recientes concluyen que la baja adherencia al tratamiento con imatinib, es el factor más importante que contribuye a la recaída citogenética, y al fracaso de imatinib. Dichos informes destacan que es de suma importancia que los médicos reconozcan este problema y trabajen para mejorar la adherencia en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa (véase Amr R. Ibrahim et al., 'Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy' Blood, 2011, volumen 117, n.º 14, páginas 3733-3736).

- 50 Por lo tanto, sería muy deseable realizar cualquier intento que pudiera resultar en mejorar la adherencia del paciente al tratamiento con imatinib.

Las formas farmacéuticas con un contenido alto de ingrediente activo representan un desafío para el desarrollo farmacéutico. Las dosis altas pueden ser un problema para la compresión directa. Pocas referencias mencionan de forma general formas farmacéuticas con dosis altas de imatinib (es decir, con una dosis superior a 400 mg) y los
5 ejemplos que han sido descritos precisan de cápsulas de gran volumen.

WO2012080703 de Cipla Ltd. describe capsulas de imatinib que comprenden más de 100 mg de imatinib en forma de base libre, en particular proporciona ejemplos de cápsulas de mesilato de imatinib con una cantidad equivalente a 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg de imatinib en forma de base libre. Para esta última dosis se emplea una cápsula
10 de tamaño 000 (26 mm de longitud). El contenido de imatinib en forma de base libre en las cápsulas no es superior al 80% (alrededor del 79%). El imatinib se granula mediante una granulación húmeda que se realiza con alcohol isopropílico y agua purificada y posteriormente se mezcla con crospovidona y estearato de magnesio. Por lo tanto, no enseña cómo fabricar comprimidos con un alto contenido de imatinib de tamaño apropiado.

15 US2007036850A1 de Siegfried Generics International AG, describe gránulos de imatinib o comprimidos recubiertos con película obtenidos por granulación seca del ingrediente activo junto con un agente de relleno o aglutinante. La solicitud menciona que el contenido de ingrediente activo puede ser de 25-80%, preferiblemente 50-70%, y que la unidad de dosificación puede contener 100, 200, 300, 400 o 600 mg. Sin embargo, sólo proporciona ejemplos de comprimidos con 100 mg y 400 mg de imatinib base, en donde imatinib base constituye aproximadamente el 50%
20 del peso total de la tableta y que comprende un 36% de excipientes en relación con el peso total de la base del comprimido. De hecho, tal como US2007036850A1 describe en los párrafos [0026] y [0027], las concentraciones de agentes de relleno-aglutinantes preferidas son aquellas que van del 75% al 20% en peso, hasta la más preferida de 50% a 30% en peso. Por otra parte, en el párrafo [0027] la misma referencia indica que cuando otros aditivos opcionales están presentes en la composición, es ventajoso reducir de manera correspondiente la proporción en
25 peso del agente de relleno-aglutinante.

Por lo tanto, no enseña cómo fabricar comprimidos con un alto contenido de imatinib de tamaño apropiado.

EP2497464, de Adamed SP., describe cápsulas de imatinib preparadas por granulación seca de la forma alfa de mesilato de imatinib. La mezcla para el llenado de la forma de administración unitaria se ajusta para que el contenido de metanosulfonato de imatinib en una dosis unitaria corresponda a 50, 100, 200, 300, 400 o 600 mg de base libre de imatinib. Para una dosis de 400 mg se utilizan cápsulas del tamaño 00 (longitud total: 23.3 mm, diámetro máximo: 8.53 mm). Por lo tanto, para dosis más altas, por ejemplo 600 mg, es esperable que fuera necesaria una cápsula incluso más grande (por ejemplo, 000 de 26 mm de longitud). Además, menciona que cuando se realizaron los
35 experimentos se observó que someter una mezcla que contiene la forma cristalina alfa de metanosulfonato de imatinib a repetidas compactaciones puede aumentar el riesgo de conversión parcial de esta forma metaestable a una forma termodinámicamente más estable y que un riesgo similar estaría relacionado con el uso de disolventes durante preparación de una composición.

40 Por lo tanto, no enseña cómo preparar comprimidos de imatinib de alta dosis con un tamaño apropiado.

El estado de la técnica anterior incluye ejemplos de comprimidos de imatinib mesilato de dosis relativamente altas, aunque no describen cómo preparar dosis por encima de 400 mg. Por ejemplo, WO2011160798 por Polpharma describe un comprimido de mesilato de imatinib que no incluye ningún aglutinante en el núcleo del comprimido. Sin
45 embargo, WO2011160798 no describe la preparación de un comprimido de imatinib de dosis alta con un tamaño apropiado.

El documento WO2012087255 describe composiciones que comprenden imatinib y un disgregante farmacéuticamente aceptable en el intervalo de 0.1% a 5% en peso y al menos otro excipiente.
50

Además, la estabilidad también es de vital importancia en el desarrollo de formas farmacéuticas con dosis altas de ingrediente activo. 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.
55

El estado de la técnica comprende varias formas cristalinas de mesilato de imatinib, algunas de ellas con problemas de estabilidad conocidos. La solicitud internacional WO9903854 describe las formas cristalinas alfa y beta de mesilato de imatinib, caracterizadas, entre otros, por patrones de difracción de rayos X en polvo característicos. La solicitud internacional WO2005095379 describe las formas cristalinas I y II del dimesilato de imatinib. La solicitud internacional WO2004106326 describe la forma cristalina H1, WO2007023182 las formas delta y épsilon, y
60 WO2007059963 las formas F, G, H, I y K del mesilato de imatinib.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de disponer de composiciones de imatinib que permitan mejorar la adherencia del paciente, en particular cuando son necesarias dosis altas. Adicionalmente, existe la necesidad de desarrollar comprimidos con un alto contenido de imatinib con una estabilidad alta, particularmente que sean estables bajo condiciones de estrés, por ejemplo, que sean estables contra la conversión polimórfica.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formas farmacéuticas en forma de comprimidos recubiertos con película de dosis alta para liberación inmediata que consisten en mesilato de imatinib en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se define en el primer aspecto de la invención, que son apropiadas para mejorar la adherencia del paciente, más ventajosamente en tratamientos que en los que son necesarias dosis altas de imatinib. Además, los comprimidos de dosis alta de la invención comprenden un alto porcentaje del ingrediente activo obteniendo comprimidos más pequeños que son más fáciles de tragar, lo que además ayuda a mejorar la adherencia del paciente. Las composiciones de la invención han mostrado otras mejoras sobre las composiciones de la técnica anterior, por ejemplo, los inventores han encontrado que las composiciones de la invención son estables y evitan que el mesilato de imatinib experimente cambios polimórficos durante el proceso de compresión y el almacenamiento.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende consiste en mesilato de imatinib en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se encuentra en forma de un comprimido recubierto con película que comprende de 95% a 99% en peso de la sal mesilato de imatinib basado en el peso total del comprimido recubierto con película en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables comprendidos en el núcleo del comprimido se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, deslizantes, lubricantes, y sus combinaciones, donde:

Los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en lactosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol, talco y sus combinaciones; los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en trisilicato de magnesio, talco y sus combinaciones; y los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, sodio estearil fumarato, ácido esteárico, talco, estearato de cinc y sus combinaciones.

35

El segundo aspecto de la invención está dirigido a un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica oral de la invención que comprende mezclar el ingrediente activo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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 procedimiento de preparación. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende entre 96.77% y 99% en peso de sal de mesilato de imatinib basado en el peso total del comprimido recubierto por película.

50

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 final recubierto con película.

Según la presente invención, la composición consta de un núcleo de comprimido y un recubrimiento por película de liberación inmediata. De acuerdo con la presente invención, el núcleo del comprimido puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de 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 que sea compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de los seres humanos y animales sin excesiva

60

toxicidad, irritación, reacción alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en lactosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol, talco, y sus combinaciones.

Los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en trisilicato de magnesio, talco y sus combinaciones.

10 Los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato 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 sus combinaciones. El lubricante preferido es estearato de magnesio.

15 Según la invención, el núcleo del comprimido no incluye ningún disgregante.

En una realización preferida, el núcleo del comprimido de las composiciones de la invención consiste en mesilato de imatinib y uno o más lubricantes, más preferiblemente estearato de magnesio.

20 En una realización preferida de la invención, el núcleo del comprimido se prepara mediante compresión directa.

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 a la vez que se cumplen los requisitos de biodisponibilidad y de bioequivalencia de los productos farmacéuticos.

25

El recubrimiento por película de liberación inmediata de la composición según la presente invención puede comprender cualquier agente de recubrimiento farmacéuticamente aceptable que sea apropiado para la liberación inmediata del ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, alcohol de polivinilo, derivados de la celulosa (por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa y metil celulosa),

30 polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit RS), polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo y sus mezclas.

En una realización particular, el recubrimiento por película de liberación inmediata comprende hidroxipropil metilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

35 En una realización preferida, la composición de la invención comprende un agente de recubrimiento por película de liberación inmediata que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, la gama de productos Opadry® basados en hidroxipropilmetilcelulosa y las 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.

40

Preferiblemente, la composición de la invención se encuentra recubierta con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.

45 Como recubrimiento con película basado en disolventes orgánicos se entiende un recubrimiento con película que se aplica con un sistema de disolventes de recubrimiento que consiste en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos.

Un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, tal 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 contiene menos del 5% en peso de agua, más preferiblemente 0.5% o menos.

En una realización particular, el disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos 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. En particular, el sistema de disolventes es una mezcla de alcohol C1-C3/diclorometano, más particularmente alcohol isopropílico/diclorometano.

Se ha descrito que el mesilato de imatinib existe en varias formas cristalinas polimórficas, así como en forma amorfa (por ejemplo WO9903854). La composición de la invención puede comprender el mesilato de imatinib en formas cristalinas o amorfas. Preferiblemente, el mesilato de imatinib se encuentra en forma alfa o en forma amorfa, más preferiblemente en forma alfa.

En una realización preferida de la invención, el comprimido recubierto con película de liberación inmediata de la invención preferiblemente comprende mesilato de imatinib en forma cristalina alfa, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X (PRXD) en polvo con picos en las siguientes posiciones de ángulo 2θ : 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.

5

En una realización preferida de la invención, el comprimido recubierto con película de liberación inmediata de la invención se recubre con una solución o dispersión de un agente de recubrimiento con película en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, y comprende mesilato de imatinib en forma alfa cristalina. Más ventajosamente, en dicho comprimido de liberación inmediata recubierto con película, la sal de imatinib no experimenta conversión polimórfica durante el almacenamiento en condiciones de estrés. En particular, en el comprimido de liberación inmediata recubierto con película, la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib se mantiene cuando se determina mediante la técnica de XRPD después de almacenarla a 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses.

15 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 conversión polimórfica se mide mediante las técnicas conocidas en la técnica. Preferiblemente, el porcentaje de conversión polimórfica se mide mediante técnicas de XRPD 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.

Adicionalmente se describe una composición estable en forma de comprimido de liberación inmediata recubierto con película que comprende la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición en forma de comprimido conserva su forma polimórfica inicial durante el almacenamiento (por ejemplo durante 1 a 3 meses a $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \pm 5\%$). Más específicamente, donde el recubrimiento con película se aplica en forma de recubrimiento de película en un disolvente orgánico y comprende hidroxipropilmetil celulosa.

30

En una descripción particular, el comprimido recubierto con película de liberación inmediata conserva la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib después de su almacenamiento a 40°C , 75% HR, durante 3 meses.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica de la invención consiste en 95% - 99% de mesilato de imatinib (forma-a), 0-3% de monohidrato de lactosa, 0.1% - 1% de estearato de magnesio y 0.75-1.25% de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa (Opadry), basada en el peso total del comprimido recubierto con película. En una realización particular, el agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa (Opadry) se aplica con un disolvente orgánico.

40 En una realización particular alternativa, la composición consiste en 95%-99% de mesilato de Imatinib (forma-a), 0.5%-2% de estearato de magnesio, y 0.2%-3% de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry).

De acuerdo con el segundo aspecto, la invención comprende un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica oral de la invención que comprende mezclar el ingrediente activo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más particularmente, las composiciones del núcleo del comprimido de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse según procedimientos conocidos en el estado de la técnica. El procedimiento más preferido para preparar el núcleo del comprimido de las composiciones de la invención es la compresión directa.

En una realización 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. En otra realización, el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa de mesilato de imatinib, un lubricante y opcionalmente uno o más excipientes. Preferiblemente, imatinib se encuentra en forma alfa.

En una realización de la invención, el procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de la invención comprende la mezcla del mesilato de imatinib con un lubricante seguida de la compresión directa de la mezcla resultante.

60

La compresión directa implica mezclar 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.

5 La etapa de recubrimiento del núcleo del comprimido se lleva a cabo utilizando un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Preferiblemente, el procedimiento de la invención comprende la etapa de recubrir el núcleo del comprimido con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.

10 En una realización particular, 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. En particular, el sistema de disolventes es una mezcla de alcohol C1-C3/diclorometano, más particularmente alcohol isopropílico/diclorometano.

15 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%, preferiblemente hasta 0.5% en peso del sistema de disolventes.

20 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.

25 Respecto a las condiciones concretas para llevar a cabo los procedimientos de la invención, el experto en la materia sabrá cómo ajustar los parámetros de cada una de las etapas indicadas anteriormente basándose en la presente descripción y en los ejemplos de la invención.

30 Ventajosamente, el procedimiento de la invención proporciona comprimidos pequeños con un alto contenido 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.

35 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 proceso de formulación en comprimidos y/o el almacenamiento.

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

45 Una realización adicional de la invención se dirige a una composición que comprende un núcleo de comprimido que comprende 95% a 99% de mesilato de imatinib basado en el peso total de la composición del comprimido recubierto con película en un total equivalente a 600 mg de la base libre de imatinib y uno o más excipientes, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo del comprimido se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, deslizantes, lubricantes y sus combinaciones en donde:

50 Los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en lactosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol, talco y sus combinaciones; los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en trisilicato de magnesio, talco y sus combinaciones; y los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, sodio estearil fumarato, ácido esteárico, talco, estearato de cinc y sus combinaciones; y donde el núcleo del comprimido se recubre con una solución de recubrimiento con
55 película basada en disolventes orgánicos que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

60 Adicionalmente, se describe una composición estable en forma de comprimido de liberación inmediata recubierto con película que comprende la forma cristalina alfa de mesilato de imatinib en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición en forma de comprimido conserva su forma polimórfica inicial durante el almacenamiento (por ejemplo durante 1 a 3 meses a 40°C±2°C y humedad relativa de 75%±5%). Más específicamente, donde el recubrimiento con película se aplica en forma de una solución del recubrimiento de película en un disolvente orgánico y comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

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 en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre, 0.1 a 1% de estearato de magnesio y de 0.75% a 1.25% de recubrimiento con película basado en hidroxipropil metilcelulosa; y donde 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 siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención.

15 EJEMPLOS

Ejemplos 1 a 5

Ingredientes (mg/comprimido)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5
Mesilato de Imanitib (forma α)	717#	717#	717#	717#	717#
Lactosa monohidrato	--	--	4.00	16.00	--
Celulosa microcristalina	--	--	6.50	--	10.50
Povidona	--	--	2.00	2.00	--
Estearato de magnesio	6.00	4.00	4.50	4.50	4.50
<u>Recubrimiento:</u>					
Opadry® amarillo 03F82597*	7.23	7.17	7.215	7.215	7.215
Alcohol isopropílico	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Peso comprimido recubierto	730.23	728.170	741.215	746.715	739.215
% de API en relación con comprimido recubierto	98.19	98.46	96.73	96.02	96.99

cada 717 mg de mesilato de imatinib contienen 600 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.

20 Breve procedimiento de fabricación:

1. Todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron tamizados y cargados en un mezclador.
2. Se tamizó el estearato de magnesio.
- 25 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 comprimidos.
5. Los comprimidos de la etapa 4 se recubrió utilizando una dispersión de Opadry® amarillo 03F82597 en alcohol isopropílico y diclorometano.

30 REFERENCIAS CITADAS EN LA APLICACIÓN

Documentos de Patente

- EP0564409A
- WO199903854
- 5 • WO2005095379
- WO2004106326
- WO2007023182
- WO2007059963
- WO2012080703
- 10 • US2007036850A1
- EP2497464
- WO2011160798

Documentos no de patente

- 15
- Amr R. Ibrahim et al., 'Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy' Blood, 2011 vol. 117, no. 14, pgs. 3733-3736.
 - Farmacopea Europea 7.0 04/2010:1502

20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral de liberación inmediata que consiste en mesilato de imatinib en una cantidad equivalente a 600 mg de imatinib en forma de base libre y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 5 donde la composición se encuentra en forma de un comprimido recubierto con película que comprende de 95% a 99% en peso de la sal mesilato de imatinib basado en el peso total del comprimido recubierto con película en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables comprendidos en el núcleo del comprimido se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, deslizantes, lubricantes, y sus combinaciones, donde:
- 10 Los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en lactosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol, talco y sus combinaciones;
- los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en trisilicato de magnesio, talco y sus combinaciones; y
 15 los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, sodio estearil fumarato, ácido esteárico, talco, estearato de cinc y sus combinaciones.
- 20 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 96.77% a 99% en peso de mesilato de imatinib basado en el peso total de los comprimidos recubiertos con película.
3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque el núcleo
 25 del comprimido consiste en mesilato de imatinib y uno o más lubricantes.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las anteriores reivindicaciones donde el mesilato de imatinib se encuentra en forma cristalina alfa, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X (XRPD) en polvo con picos en las siguientes posiciones de ángulo 2θ : aproximadamente 4.9, 10.5, 14.9, 16.5, 17.7, 18.1, 18.6, 19.1, 21.3, 21.6,
 30 23.2, 24.9, 28.0 y 28.6 ± 0.2 grados.
5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el núcleo del comprimido está recubierto con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.
 35 6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa.
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consta de 95%-99% de
 40 mesilato de Imatinib en forma α .
 0-3% de lactosa monohidratada
 0.1-1% de estearato de magnesio
 0.75-1.25% de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa basado en el peso total del comprimido recubierto con película.
- 45 8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que consiste en 717 mg de mesilato de imatinib en forma α , 4 mg de estearato de magnesio, y 7 mg de agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.
- 50 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que consiste en 717 mg de mesilato de imatinib en forma α , 6 mg de estearato de magnesio, y 7 mg de agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.
10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral según cualquiera de las
 55 reivindicaciones precedentes que comprende mezclar el ingrediente activo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, donde el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa.
- 60 12. El procedimiento según la reivindicación 11 que comprende mezclar mesilato de imatinib con un agente lubricante seguido por la compresión directa de la mezcla resultante.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que además comprende la etapa de recubrir el núcleo del comprimido con una solución o dispersión en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos de un agente de recubrimiento con película que comprende hidroxipropilmetil celulosa.

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 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • EP 0564409 A
- WO 2012080703 A
- US 2007036850 A1
- EP 2497464 A
- WO 2011160798 A
- 15 • WO 2012087255 A
- WO 9903854 A
- WO 2005095379 A
- WO 2004106326 A
- WO 2007023182 A
- 20 • WO 2007059963 A
- WO 199903854 A

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- 25 • AMR R. IBRAHIM et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood, 2011, vol. 117 (14), 3733-3736.
- European Pharmacopoeia, April 2010, vol. 7.0, 1502.