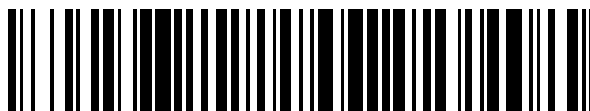


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 815**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2011 PCT/IB2011/001803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12176014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11763979 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2723322**

54 Título: **Composición farmacéutica oral de mesilato de imatinib y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

22.06.2011 US 201113166499

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

16.07.2019

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House Road No. 2 Banjara Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**ADIBHATLA, KALI SATYA BHUJANGA RAO y
NANNAPANENI, VENKAI AH CHOWDARY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 719 815 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

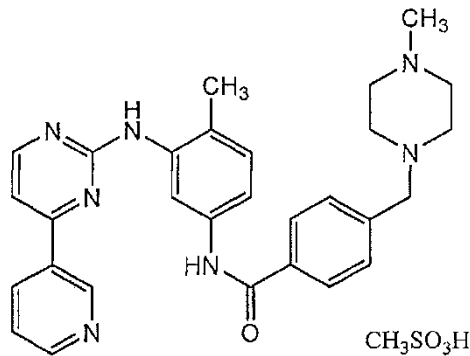
Composición farmacéutica oral de mesilato de imatinib y proceso para la preparación de la misma

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, que es un comprimido, que incluye más del 95,6 % de mesilato de imatinib en peso basado en el peso total de la composición y el proceso para su preparación.

10 Antecedentes de la invención

El mesilato de imatinib se designa químicamente como 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida metano sulfonato y su fórmula estructural es



El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, especialmente útil en el tratamiento de varios tipos de cáncer y también se puede usar para el tratamiento de la aterosclerosis, trombosis, reestenosis o fibrosis. Por lo tanto, el imatinib se usa para el tratamiento de enfermedades no malignas. El imatinib se administra generalmente por vía oral en forma de una sal adecuada, por ejemplo, en forma de mesilato de imatinib.

El mesilato de imatinib es un polvo cristalino con un tono blanquecino a pardusco o amarillo. El mesilato de imatinib es soluble en tampones acuosos \leq pH 5,5, pero es muy ligeramente soluble en tampones acuosos neutros/alcalinos. En disolventes no acuosos, el principio activo es altamente soluble a muy ligeramente soluble en dimetilsulfóxido, metanol y etanol, pero es insoluble en n-octanol, acetona y acetonitrilo.

El mesilato de imatinib se vende con el nombre comercial de Gleevac®, y es comercializado por Novartis Pharmaceuticals. Gleevac® está disponible en comprimidos para administración oral en dosis de 100 y 400 mg. Los ingredientes inactivos de Gleevac® son dióxido de silicio coloidal (NF); crospovidona (NF); hidroxipropilmetilcelulosa (USP); estearato de magnesio (NF); y celulosa microcristalina (NF). Recubrimiento de comprimidos: óxido férrico, rojo (NF); óxido férrico, amarillo (NF); hidroxipropilmetilcelulosa (USP); polietilenglicol (NF); y talco (USP).

La patente US-6.894.051 describe el proceso para la preparación de la forma cristalina α y β del mesilato de imatinib, siendo la forma cristalina α higroscópica.

La solicitud de patente N.º 20100203133A1, se refiere a la formulación de Imatinib que contiene 30-80 % p/p de imatinib. El comprimido descrito en la solicitud de patente N.º 20100203133A1 es cómodo de administrar y proporciona una dosis diaria de imatinib. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar una composición farmacéutica que sea más cómoda y más fácil de tragar para proporcionar una dosis diaria de imatinib.

40 Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral en forma de un comprimido que comprende una porción intragranular y una porción extragranular, composición farmacéutica oral que comprende:

mesilato de imatinib en una cantidad superior al 95,6 % en peso basado en el peso total de la composición;
un recubrimiento pelicular, recubrimiento pelicular que comprende un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico; y
un lubricante que es estearil fumarato de sodio,

en la que el lubricante está presente en la porción extragranular del comprimido.

En otra realización, la presente invención proporciona los procesos para preparar una composición farmacéutica oral, preferiblemente un comprimido, como se define en la presente memoria mediante un proceso de granulación en húmedo; en la que el lubricante está presente en la porción extragranular, o en las porciones extra e intragranular.

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral en forma de un comprimido que comprende una porción intragranular y una porción extragranular, composición farmacéutica oral que comprende:

10

mesilato de imatinib en una cantidad superior al 95,6 % en peso basado en el peso total de la composición; un recubrimiento pelicular, recubrimiento pelicular que comprende un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico; y

15 un lubricante que es estearil fumarato de sodio,

en la que el lubricante está presente en la porción extragranular del comprimido.

20

El imatinib está en forma de la sal mesilato. En una realización, la forma de sal de mesilato de imatinib puede estar en forma cristalina, por ejemplo, forma cristalina alfa o beta.

El lubricante puede estar presente en las porciones intra y extragranular.

25

La cantidad de lubricante puede ser de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % p/p, de la composición total.

30

La cantidad de recubrimiento pelicular puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 % p/p, de la composición total. Los materiales de recubrimiento pelicular adecuados para recubrir los núcleos del comprimido de imatinib incluyen el material de recubrimiento pelicular InstaCoat suministrado por Ideal Cures Pvt. Ltd. Un recubrimiento de este tipo puede incluir polímeros, plastificantes, pigmentos, opacificantes, deslizantes, aglutinantes, agentes antiadherentes, agentes antiespumantes, tensioactivos, diluyentes de carga y similares. El sistema de recubrimiento pelicular incluye hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico y similares. El recubrimiento se puede obtener como un concentrado de mezcla

35 seca.

40

La presente invención se refiere además a un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la invención, que comprende una granulación en húmedo; en la que el lubricante está presente en la porción extragranular, o en las porciones extra e intragranular.

La presente invención se refiere a un proceso de granulación en húmedo de una composición farmacéutica de imatinib que es un comprimido mediante las etapas de:

45

- 1) Disolver/dispersar una primera porción de un lubricante en un disolvente para formar una solución/suspensión de lubricante;
- 2) Granular el imatinib con la solución/suspensión de lubricante obtenida en la etapa 1 para formar gránulos;
- 3) Lubricar los gránulos preparados en la etapa 2 con una segunda porción del lubricante para formar una mezcla final;
- 4) Comprimir la mezcla final obtenida en la etapa 3 para formar un núcleo de comprimido; y
- 5) Recubrir el núcleo o núcleos de comprimido obtenidos en la etapa 4 con una suspensión de recubrimiento pelicular para formar comprimidos recubiertos con película de imatinib.

50

Una realización de la presente invención se refiere a un proceso de granulación en húmedo de una composición farmacéutica de imatinib que es un comprimido mediante las etapas de:

55

- 1) Granular el imatinib con un disolvente para formar los gránulos;
- 2) Lubricar los gránulos obtenidos en la etapa 1 con un lubricante para formar una mezcla lubricada;
- 3) Comprimir la mezcla lubricada obtenida en la etapa 2 para formar un núcleo de comprimido;
- 4) Recubrir el núcleo o núcleos de comprimido obtenidos en la etapa 3 con una suspensión de recubrimiento pelicular para formar comprimidos recubiertos con película de imatinib.

60

Se puede usar cualquiera de los diversos disolventes para formar la solución lubricante utilizada en el presente método. Los disolventes adecuados incluyen agua purificada, metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos. En una realización, se usa agua purificada como disolvente para la solución lubricante.

65

Un aspecto de la presente invención proporciona el proceso de granulación en húmedo de una composición

farmacéutica de imatinib que es un comprimido mediante las etapas de:

1. Disolver/dispersar una primera porción de un lubricante en agua purificada para formar una solución/suspensión de lubricante.
2. Granular imatinib (por ejemplo, mesilato de imatinib) con la solución/suspensión de lubricante obtenida en la etapa 1 en un mezclador (por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento) para formar gránulos húmedos.
3. Secar los gránulos húmedos (por ejemplo, en un secador de lecho fluido) y pasarlos a través de un granulador (por ejemplo, un granulador oscilante).
4. Lubricar los gránulos secos obtenidos en la etapa 3 con una segunda porción del lubricante en una mezcladora, por ejemplo, una mezcladora octagonal o una mezcladora de doble cono.
5. Comprimir la mezcla en la etapa 4 por compresión, por ejemplo, usando una máquina de comprimidos rotativa, para formar núcleos de comprimido.
6. Recubrir los núcleos de comprimido con una suspensión de recubrimiento pelicular en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

Un aspecto de la presente invención proporciona un proceso de granulación en húmedo de una composición farmacéutica de imatinib que es un comprimido mediante las etapas de:

1. Granular imatinib (por ejemplo, mesilato de imatinib) con un disolvente (por ejemplo, agua purificada) en un mezclador (por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento) para formar gránulos húmedos.
2. Secar los gránulos húmedos (por ejemplo, en un secador de lecho fluido) y pasarlos a través de un granulador (por ejemplo, un granulador oscilante).
3. Lubricar los gránulos secos obtenidos en la etapa 2 con un lubricante en un mezclador, por ejemplo, un mezclador octagonal o un mezclador de doble cono, para formar la mezcla lubricada.
4. Comprimir la mezcla lubricada obtenida en la etapa 3 por compresión, por ejemplo, usando una máquina de comprimidos rotativa, para formar los núcleos de comprimido.
5. Recubrir los núcleos de comprimido con la suspensión de recubrimiento pelicular en la bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

En una realización, el comprimido obtenido por el método de compresión descrito anteriormente puede ser redondo u ovalado. Los bordes de los comprimidos pueden ser biselados o redondeados. En una realización, los comprimidos son ovoides o redondos. Los comprimidos según la invención pueden ser ranurados.

El comprimido ovoide puede tener una dimensión pequeña, por ejemplo, de 10 a 20 mm de longitud, de 15 a 20 mm de longitud, o de 16 a 18 mm de longitud; de 4 a 10 mm de ancho, de 6 a 9 mm de ancho, o de 7 a 8 mm de ancho. El grosor del comprimido puede ser de 4 a 8 mm, por ejemplo de 5 a 8 mm o de 6 a 7 mm. Se pueden utilizar fuerzas de compresión de entre 8 a 20 kg/cm² para preparar el comprimido, por ejemplo, de 10 a 18 kg/cm² o de 10 a 16 kg/cm². En una realización, el comprimido ovoide contiene 400 mg de imatinib.

El comprimido redonda puede ser de cualquier dimensión adecuada, por ejemplo, de 5 a 15 mm de diámetro, de 6 a 10 mm de diámetro, de aproximadamente 7 a 9 mm de diámetro. En una realización, el grosor del comprimido puede ser de 1 a 5 mm; por ejemplo de 2 a 5 mm o de 3 a 5 mm. Se pueden utilizar fuerzas de compresión de entre 4 a 18 kg/cm² para preparar el comprimido redondo, por ejemplo, de 5 a 12 kg/cm² o de 6 a 10 kg/cm². En una realización, el comprimido redondo contiene 100 mg de imatinib. En una realización, el comprimido de 100 mg es un comprimido ranurado. Un comprimido ranurado puede tener una ranura de rotura en un lado.

En una realización, el tiempo de disgregación del comprimido puede ser de aproximadamente 20 minutos o menos. En una realización, para un comprimido de imatinib de 100 mg, el tiempo de disgregación es de aproximadamente 2 a 10 minutos, por ejemplo, de 4 a 10 minutos. En una realización, para un comprimido de imatinib de 400 mg, el tiempo de disgregación es, por ejemplo, de aproximadamente 7 a 15 minutos o de aproximadamente 8 a 15 minutos.

La presente invención se puede entender mejor con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Tabla 1 - Una composición de la presente invención que incluye 400 mg de imatinib.

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|------------------------------|----------------------------|-----------|
| Porción intragranular | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 478 |
| 2 | Estearil fumarato de sodio | 1 |
| 3 | Agua purificada | c.s. |

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|----------------------------|------------|
| Porción extragranular | | |
| 4 | Estearil fumarato de sodio | 2 |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 5 | InstaCoat | 9 |
| 6 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 490 |

Procedimiento:

- 5 1. La primera porción del estearil fumarato de sodio (presente en la porción intragranular) se disolvió en el agua purificada para formar la solución lubricante.
2. El mesilato de imatinib se granuló con la solución lubricante obtenida en la etapa 1 en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
3. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante.
- 10 4. Los gránulos secos se lubricaron con la segunda porción del estearil fumarato de sodio (presente en la porción extragranular) para formar la mezcla lubricada.
5. La mezcla lubricada se comprimió con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimidos.
- 15 6. Los núcleos de comprimidos se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

Ejemplo 2

Tabla 2 - Una composición de la presente invención que incluye 100 mg de imatinib.

20

Tabla 2

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|----------------------------|------------|
| Porción intragranular | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 119,5 |
| 2 | Estearil fumarato de sodio | 0,5 |
| 3 | Agua purificada | c.s. |
| Porción extragranular | | |
| 4 | Estearil fumarato de sodio | 0,5 |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 5 | InstaCoat | 2,5 |
| 6 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 123 |

Procedimiento:

- 25 1. La primera porción del estearil fumarato de sodio (presente en la porción intragranular) se disolvió en el agua purificada para formar la solución lubricante.
2. El mesilato de imatinib se granuló con la solución lubricante obtenida en la etapa 1 en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
3. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante.
- 30 4. Los gránulos secos se lubricaron con la segunda porción del estearil fumarato de sodio (presente en la porción extragranular) para formar la mezcla lubricada.
5. La mezcla lubricada se comprimió con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimidos.
- 35 6. Los núcleos de comprimidos se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

Tabla 3 - Una composición de la presente invención que incluye 400 mg de imatinib.

5

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| Núcleo de comprimido | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 478 |
| 2 | Estearato de magnesio | 3 |
| 3 | Agua purificada | c.s. |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 4 | InstaCoat | 9 |
| 5 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 490 |

Procedimiento:

1. El estearato de magnesio se dispersó en el agua purificada para formar la suspensión lubricante.
2. El mesilato de imatinib se granuló con la solución lubricante obtenida en la etapa 1 en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
3. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante.
4. Los gránulos secos se comprimieron con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimido.
5. Los núcleos de comprimido se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

20

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Tabla 4 - Una composición de la presente invención que incluye 100 mg de imatinib.

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|-----------------------|------------------|
| Núcleo de comprimido | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 119,5 |
| 2 | Estearato de magnesio | 1,0 |
| 3 | Agua purificada | c.s. |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 4 | InstaCoat | 2,5 |
| 5 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 123 |

25 Procedimiento:

1. El estearato de magnesio se dispersó en el agua purificada para formar la suspensión lubricante.
2. El mesilato de imatinib se granuló con la solución lubricante obtenida en la etapa 1 en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
3. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante.
4. Los gránulos secos se comprimieron con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimido.
5. Los núcleos de comprimido se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

35

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Tabla 5 - Una composición de la presente invención que incluye 400 mg de imatinib.

5

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|----------------------|------------------|
| Porción intragranular | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 478 |
| 2 | Agua purificada | c.s. |
| Porción extragranular | | |
| 3 | Estearato de calcio | 3 |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 4 | InstaCoat | 9 |
| 5 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 490 |

Procedimiento:

1. El mesilato de imatinib se granuló con el agua purificada en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
2. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante para formar los gránulos secos.
3. Los gránulos secos se lubricaron con estearato de calcio para formar la mezcla lubricada.
4. La mezcla lubricada se comprimió con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimido.
5. Los núcleos de comprimido se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

20

Tabla 6- Una composición de la presente invención que incluye 100 mg de imatinib.

| N.º S. | Componentes | mg/compr. |
|----------------------------------|----------------------|------------------|
| Porción intragranular | | |
| 1 | Mesilato de imatinib | 119,5 |
| 2 | Agua purificada | c.s. |
| Porción extragranular | | |
| 3 | Estearato de calcio | 1,5 |
| Recubrimiento pelicular | | |
| 4 | InstaCoat | 2 |
| 5 | Agua purificada | c.s. |
| Peso total del comprimido | | 123 |

25

Procedimiento:

1. El mesilato de imatinib se granuló con el agua purificada en el granulador mezclador rápido para formar los gránulos húmedos.
2. Los gránulos húmedos se secaron en el secador de lecho fluido y se pasaron a través de un granulador oscilante.
3. Los gránulos secos se lubricaron con estearato de calcio para formar la mezcla lubricada.
4. La mezcla lubricada se comprimió con la máquina de comprimidos para formar los núcleos de comprimido.
5. Los núcleos de comprimido se recubrieron con la suspensión de recubrimiento pelicular (suspensión InstaCoat) y se formaron los comprimidos recubiertos con película en una bandeja de recubrimiento, por ejemplo, Neocota (máquina automática de recubrimiento).

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral en forma de un comprimido que comprende una porción intragranular y una porción extragranular, composición farmacéutica oral que comprende:
- 10 mesilato de imatinib en una cantidad superior al 95,6 % en peso basado en el peso total de la composición;
 un recubrimiento pelicular, recubrimiento pelicular que comprende un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico; y
20 un lubricante que es estearil fumarato de sodio,
- en la que el lubricante está presente en la porción extragranular del comprimido.
- 15 2. Una composición farmacéutica oral de la reivindicación 1, en la que el lubricante está presente tanto en la porción intragranular como extragranular.
3. Una composición farmacéutica oral de la reivindicación 1, en la que el lubricante está presente en aproximadamente 1 a 4 % p/p de la composición total.
- 20 4. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una granulación en húmedo; en la que el lubricante está presente en la porción extragranular, o tanto en la porción extragranular como intragranular.