

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 983**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2014 PCT/IB2014/066820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087283**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2014 E 14819084 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3079667**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéutica**

30 Prioridad:

13.12.2013 US 201361915606 P

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

04.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RIBEIRO, SUZIE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 745 983 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

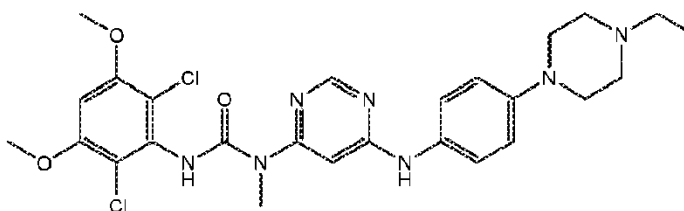
Formas de dosificación farmacéutica

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con formas farmacéuticas sólidas que comprenden la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos. Se relaciona además con los procesos de fabricación de dichas formas farmacéuticas sólidas de dosificación.

Antecedentes de la invención

3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea (descrita en el documento USSN 11/570983, presentada el 23 de junio de 2005 e incorporada como referencia en su totalidad aquí) tiene la estructura de Fórmula I:



I

20 El compuesto de Fórmula I (denominado el Compuesto de aquí en adelante) es un inhibidor de la proteína quinasa y es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas mediadas por proteínas quinasas. En particular, el Compuesto inhibe FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

25 Se describieron varias formas cristalinas y amorfas del Compuesto y métodos para preparar dichas formas en el documento WO 2011/071821, que también divulga una cápsula o un granulado que comprende un compuesto de Fórmula I presente como una sal anhidra de monofosfato.

Sumario de la invención

30 Como cada API tiene sus propias características físicas, químicas y farmacológicas, una composición farmacéutica y una forma de dosificación adecuadas deben diseñarse individualmente para cada nueva API.

35 El diseño de una composición farmacéutica, una forma de dosificación farmacéutica, así como un proceso de fabricación farmacéutica comercialmente viable para el Compuesto es especialmente difícil por (inter alia) las siguientes razones:

Los cristales del Compuesto en su forma libre, así como en algunas de sus formas de sal, tienen forma de aguja y forman un polvo muy voluminoso y esponjoso que es poco fluido y difícil de procesar en máquinas de fabricación farmacéutica.

40 Además, el enlace de urea del Compuesto es propenso a la hidrólisis que conduce a la escisión del Compuesto en un "degradante de anilina" y un "degradante de aminopirimidina". En consecuencia, cualquier agua residual presente en el fármaco mismo o en los excipientes que componen la composición farmacéutica o cualquier medio acuoso utilizado en la fabricación del producto farmacológico puede causar la degradación química del Compuesto.

45 Por lo tanto, es difícil diseñar una composición farmacéutica o una forma de dosificación para el Compuesto que sea estable y de un tamaño aceptable para que se pueda tragar fácilmente. Además, es difícil diseñar un proceso de fabricación que pueda producirse de manera confiable a escala comercial.

50 En vista de las dificultades mencionadas anteriormente, los inventores trataron de compactar el Compuesto voluminoso junto con excipientes sin el uso de medios acuosos. Sin embargo, el material farmacológico resultante reveló un alto nivel de degradación del producto. Podría haber varias causas fundamentales del problema de degradación. El inventor había realizado numerosos ensayos experimentales para identificar la causa. Sorprendentemente, se descubrió que la aplicación de tensión mecánica durante las etapas del proceso de compactación en seco (por ejemplo, compactación por rodillo) dio como resultado la generación de productos de degradación por hidrólisis, lo que resultó en problemas de estabilidad. En contraste, los ensayos contraintuitivos del inventor para densificar el compuesto junto con aglomerantes y desintegrantes por granulación húmeda para evitar el

estrés mecánico resultaron mejorar significativamente el perfil de estabilidad a pesar del hecho de que los medios acuosos se usaron como fluidos de granulación.

5 Teniendo en cuenta estos sorprendentes hallazgos, es decir, que se debe evitar la compactación/compresión que implique tensión mecánica, la granulación en húmedo con medios acuosos, aglomerantes y desintegrantes permite la densificación sin causar problemas de estabilidad, los inventores en este acto proporcionan la presente invención en sus siguientes aspectos.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una cápsula para administración oral que comprende

15 (a) 3-40 % de una sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea, en peso de la sustancia farmacológica en su forma de base libre con base en el peso total del contenido de la cápsula,

(b) uno o más aglomerantes seleccionados entre un azúcar, una gelatina, una goma natural, sorbitol, maltodextrina, alginato de sodio, un alginato, polivinilpirrolidona, una celulosa y un derivado de celulosa, y

20 (c) uno o más desintegrantes seleccionados de un almidón, una arcilla, una celulosa entrecruzada, un derivado de celulosa entrecruzada y una polivinilpirrolidona entrecruzada,

en donde el proceso para hacer las cápsulas comprende una etapa húmeda del proceso de granulación que incluye

25 1) granular en húmedo con un fluido de granulación acuoso, la sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica con el uno o más aglomerantes, el uno o más desintegrantes, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, para obtener gránulos,

2) mezclar los gránulos con excipientes farmacéuticos adicionales para obtener una mezcla farmacéutica y

30 3) encapsular a máquina la mezcla en las cápsulas;

en donde el proceso es un proceso libre de compresión y compactación.

35 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una mezcla farmacéutica que comprende

(a) una sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea,

40 (b) uno o más aglomerantes seleccionados de un azúcar, una gelatina, una goma natural, sorbitol, maltodextrina, alginato de sodio, un alginato, polivinilpirrolidona, una celulosa y un derivado de celulosa, y

(c) uno o más desintegrantes seleccionados de un almidón, una arcilla, una celulosa entrecruzada, un derivado

45 de celulosa entrecruzada y una polivinilpirrolidona entrecruzada,

50 en donde dicha mezcla tiene una densidad aparente de al menos 0,4 g/ml y se fabrica mediante un proceso que comprende una etapa de proceso de granulación en húmedo que incluye granulación en húmedo usando un fluido de granulación acuoso, la sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica con el uno o más aglomerantes, el uno o más desintegrantes, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, para obtener gránulos y mezclar los gránulos con excipientes farmacéuticos adicionales para obtener la mezcla farmacéutica;

en donde el proceso es un proceso libre de compresión y compactación.

55 De acuerdo con un tercer aspecto, se proporciona un proceso libre de compresión y compactación para hacer las cápsulas como se define en el primer aspecto que comprende una etapa del proceso de granulación en húmedo.

De acuerdo con un cuarto aspecto, se proporciona una cápsula que se puede obtener mediante el proceso libre de compresión y compactación de acuerdo con el tercer aspecto.

60 De acuerdo con un quinto aspecto, se proporciona un proceso libre de compresión y compactación para hacer la mezcla farmacéutica como se define en el segundo aspecto y para hacer una cápsula por encapsulación en máquina de dicha mezcla farmacéutica que comprende una etapa húmeda del proceso de granulación.

65 De acuerdo con un sexto aspecto, se proporciona una mezcla farmacéutica obtenible mediante el proceso libre de compresión y compactación de acuerdo con el quinto aspecto y una cápsula obtenible mediante dicho proceso libre de compresión y compactación que comprende además una etapa de encapsulación adicional.

Los aspectos mencionados anteriormente proporcionan las siguientes ventajas:

5 Mediante la densificación de la sustancia farmacológica voluminosa y los excipientes por granulación húmeda (1), la mezcla en una cantidad correspondiente a una dosis de hasta 125 mg del Compuesto se puede llenar en una cápsula de tamaño 0 o menor; y (2) se hace factible llenar las cápsulas con la mezcla por máquina; y (3) el fármaco se vuelve más fácil de tragar por los pacientes.

10 Al evitar la tensión mecánica, se minimiza la formación de productos de degradación de la sustancia farmacológica.

Descripción detallada de la invención

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle y se ejemplifica.

15 En los aspectos de la presente invención, la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidina-4-il}-1-metil-urea, aquí también denominado como el Compuesto, está presente en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En otra realización, el Compuesto está presente como sal de fosfato; en otra realización más como sal de monofosfato; en otra realización más como sal anhidra de monofosfato.

25 En una realización, el Compuesto está presente como sal anhidra de monofosfato en una forma polimórfica caracterizada por un patrón XRPD (difracción de rayos X en polvo) que comprende un pico característico (2theta) a aproximadamente 15° o $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$; que comprende además uno o más picos característicos (2theta) seleccionados de picos a aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $16,8^\circ$, aproximadamente $21,3^\circ$ y aproximadamente $22,4^\circ$; que comprende además uno o más picos característicos (2theta) seleccionados de picos a aproximadamente $9,2^\circ$, aproximadamente $9,6^\circ$, aproximadamente $18,7^\circ$, aproximadamente $20,0^\circ$, aproximadamente $22,9^\circ$ y aproximadamente $27,2^\circ$ como se describe en el documento WO 2011/071821 A1 como "Forma A". La última divulgación proporciona el proceso para preparar esta forma (Ejemplo 3) y más detalles sobre la caracterización de esta forma (Ejemplo 5 B).

35 En los aspectos de la presente invención, la sustancia farmacológica, es decir, el Compuesto, está presente en la mezcla farmacéutica en una cantidad de al menos 3 %, preferiblemente 3-80 %, 3-70 %, 3-60 %, 3-50 %, o 3-40 %, preferiblemente 3,0-40 %, 3,5-40 % (este intervalo específico también se puede aplicar al contenido de la cápsula), o 3,8-40 % (este intervalo específico también se puede aplicar al contenido de la cápsula), preferiblemente del 6 al 70 %, del 8 al 70 %, del 10 al 70 %, del 15 al 70 %, del 20 al 70 %, preferiblemente del 6 al 60 %, del 8 al 60 %, del 10 al 60 %, del 15 al 60 %, 20 a 60 %, preferiblemente $3,9 \pm 1$ % (este intervalo específico también se puede aplicar al contenido de la cápsula), $9,7 \pm 2$ % (este intervalo específico también se puede aplicar al contenido de la cápsula) o $31,6 \pm 5$ % (este intervalo específico también se puede aplicar al contenido de la cápsula), los porcentajes son en peso de la sustancia del fármaco en su forma de base libre con base en el peso total de la mezcla (o del contenido de la cápsula, donde se menciona explícitamente). Los valores de cantidad anteriores se refieren a la sustancia farmacológica como base libre, es decir, no se incluye ninguno de los posibles contraiones que forman sales.

45 En la presente invención, los aglomerantes incluyen azúcares (por ejemplo, glucosa, sacarosa), gelatina, gomas naturales (por ejemplo, acacia, tragacanto), sorbitol, maltodextrina, alginato de sodio o un alginato, polivinilpirrolidona (PVP, por ejemplo, conocida bajo el nombre de marca comercial de PVP K 30 PH por ISP Corp. y celulosa en diversas formas (por ejemplo, celulosa microcristalina) y derivados (por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa). Preferiblemente, el aglomerante es un derivado de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), incluso más preferiblemente Celulosa HP-M 603 (por ejemplo, por DOW Chemical Corp).

50 El término "aglomerante" se usa aquí en su significado establecido en el campo de farmacéuticos, por ejemplo, como promotor de compactos cohesivos que permite formar gránulos y que asegura que los gránulos se puedan formar con la resistencia mecánica requerida.

55 Los inventores observaron una liberación aumentada inicial de fármaco in vitro cuando la composición contiene HPMC como aglomerante en comparación con las composiciones que no contienen un aglomerante. Esto indica que HPMC, especialmente Celulosa HP-M 603, es un aglomerante preferible para la presente invención.

60 En los aspectos de la presente invención, el aglomerante o aglomerantes están presentes en la mezcla farmacéutica o en el contenido de la cápsula en una cantidad de 0,1-70 %, 0,5-70 %, 0,5-60 %, 0,5-50 %, 0,5-40 %, 0,5-30 %, o 0,5-20 % preferiblemente 0,5-20 % o 0,5-10 %, más preferiblemente 0,5-5 % en peso con base en el peso total de la mezcla o el contenido de la cápsula, respectivamente. Los intervalos mencionados anteriormente se aplican a todos los aglomerantes enumerados anteriormente.

65

Preferiblemente, el aglomerante es HPMC y está presente en una cantidad de 0,5-10 o 0,5-5 %, preferiblemente en una cantidad de $1\pm 0,5$ %, 2 ± 1 % o 3 ± 1 %.

En la presente invención, los desintegrantes incluyen un almidón (por ejemplo, almidón o un derivado de almidón seleccionado de carboximetil almidones de baja sustitución tales como Primogel® de Generichem Corp., Explotab® de Edward Mendell Co. o Tablo® de Blanver, almidones pregelatinizados, almidones de patata, maíz y cereal), arcillas (por ejemplo, Veegum HV y bentonita), celulosa entrecruzada y sus derivados (por ejemplo, forma entrecruzada de carboximetilcelulosa de sodio (CMC), por ejemplo, como se conoce bajo los nombres de marca comercial AcDiSol® por FMC Corp., Nymcel ZSX de Nyma, Primellose® de Avebe, Solutab® de Blanver), polivinilpirrolidona entrecruzada (PVP XL), por ejemplo, como se conoce bajo las marcas comerciales Crospovidone® de BASF Corp., Kollidon CL® de BASF Corp., Polyplasdone XL® de ISP Chemicals LLC. Preferiblemente, el desintegrante es una polivinilpirrolidona entrecruzada. Preferiblemente, el tamaño de partícula de dicho PVP entrecruzado se caracteriza por 40-90 % (m/m) de residuo de tamiz de tamaño de partícula 63 μm , por ejemplo, 68 %, 5-80 % (m/m) de residuo de tamiz de tamaño de partícula 125 μm , por ejemplo, 42 %, 0-30 % (m/m) de residuo de tamiz de tamaño de partícula 250 μm , por ejemplo, 15 %.

El término "desintegrante" se usa aquí en su significado establecido en el campo de la farmacia, por ejemplo, como un facilitador para romper gránulos o tabletas en fragmentos más pequeños al entrar en contacto con líquidos para promover la rápida disolución del fármaco.

En una realización preferida de la invención, el desintegrante es PVP entrecruzado (PVP XL). Se observó sorprendentemente que, en experimentos cuando el fármaco se extrajo con fines analíticos, el Compuesto A se extrajo al máximo en la formulación en la que el desintegrante es PVP (PVP XL).

En los aspectos de la presente invención, el desintegrante o desintegrantes están presentes en la mezcla farmacéutica o en el contenido de la cápsula en una cantidad de 0,5-50 %, 1-30 %, 1-25 %, 1-20 %, 1-15 %, o 1-12 %, preferiblemente 1-12 %, más preferiblemente 1-4 % en peso con base en el peso total de la mezcla o el contenido de la cápsula, respectivamente. Los intervalos mencionados anteriormente se aplican a todos los desintegrantes enumerados anteriormente. Preferiblemente, el desintegrante es PVP entrecruzado (PVP XL) y está presente en una cantidad de 1-30 %, 1-25 %, 1-20 %, 1-15 %, 1-12 %, 1-10 %, 1-5 %, 1-4 % o 1-3,5 %, preferiblemente 1-4 %, más preferiblemente de 2 ± 1 %, $2,5\pm 1$ % o 3 ± 1 %, incluso más preferiblemente aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,5 % o aproximadamente 3,3 %.

Todos esos valores porcentuales son valores porcentuales en peso y tienen como base el peso total de la mezcla o el contenido de la cápsula.

De acuerdo con el primer aspecto, la invención proporciona una cápsula para administración oral como se define en la reivindicación 1.

Opcionalmente, dicha cápsula puede comprender además

(d) uno o más agentes de relleno, preferiblemente seleccionados del grupo de celulosa microcristalina, lactosa y/o manitol, preferiblemente en una cantidad de 10-95 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula,

(e) uno o más lubricantes, preferiblemente estearato de magnesio en una cantidad de 0,1-3 %, preferiblemente 0,2-2 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula, y/o

(f) uno o más deslizantes, preferiblemente dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal), preferiblemente en una cantidad de 0,1-2 %, preferiblemente 0,1-0,5 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula.

La cápsula puede ser una cápsula dura o una cápsula blanda, preferiblemente hecha de gelatina y que opcionalmente comprende colorantes, auxiliares de proceso (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y/o conservantes. Preferiblemente, la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

El tamaño de la cápsula puede variar de 0 (volumen corporal 0,69 ml), 1, 2, 3 o 4 (volumen corporal 0,20 ml). Preferiblemente, para la presente invención se usa una cápsula de tamaño 0 para una concentración de dosificación de 125 mg, se usa una cápsula de tamaño 1 para una concentración de dosificación de 100 mg, se usa una cápsula de tamaño 3 o 4 para una concentración de dosificación de 25 mg. Los tamaños de la cápsula aquí se refieren a los tamaños estandarizados para cápsulas duras de dos piezas en la práctica de la industria farmacéutica, por ejemplo, el tamaño de la cápsula "1" tiene un volumen de aproximadamente 0,5 ml, por ejemplo, 0,48-0,50 ml, una longitud sellada de aproximadamente 19-20 mm, por ejemplo, 19,4 mm y un diámetro externo de aproximadamente 7 mm, por ejemplo, 6,6 o 6,9 mm.

Una de las ventajas de la presente invención es que se puede usar un tamaño de cápsula relativamente pequeño, que tiene como base la mezcla farmacéutica densificada como se describe con más detalle a continuación, que permite

administrar las altas dosis requeridas (por ejemplo, hasta 125 mg por unidad) de la sustancia farmacológica a través de formas de dosificación fácilmente tragables.

5 De acuerdo con el segundo aspecto, la invención proporciona una mezcla farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.

La mezcla de acuerdo con la presente invención tiene una densidad aparente de al menos 0,4 g/ml, preferiblemente al menos 0,5 g/ml, al menos 0,6 g/ml o 0,7 g/ml.

10 Opcionalmente, dicha mezcla farmacéutica puede comprender además

(d) uno o más agentes de relleno, seleccionados del grupo de celulosa microcristalina, lactosa y/o manitol, preferiblemente en una cantidad de 10-95 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula, y/o

15 (e) uno o más lubricantes, preferiblemente estearato de magnesio, preferiblemente en una cantidad de 0,1-3 %, preferiblemente, 0,2-2 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula, y/o

(f) uno o más deslizantes, preferiblemente dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal), preferiblemente en una cantidad de 0,1-2 %, preferiblemente, 0,1-0,5 % en peso con base en el peso total del contenido de la cápsula.

20 Debido al uso de aglomerantes y desintegrantes adecuados, la sustancia farmacológica voluminosa se puede densificar de tal manera que al menos 250 mg de la mezcla farmacéutica de la presente invención se pueden llenar en una cápsula de tamaño 1 con un volumen corporal de 0,5 ml o una cápsula de menor tamaño.

25 Por lo tanto, la densidad aparente de la mezcla farmacéutica de la presente invención es la "densidad aparente vertida" antes del llenado de la cápsula y es de al menos 0,4 g/ml, 0,5 g/ml, 0,6 g/ml, 0,7 g/ml, 0,8 g/ml, 0,9 g/ml, 1,0 g/ml, 1,1 g/ml o 1,2 g/ml. Alternativamente, la densidad aparente de la mezcla farmacéutica de la presente invención es la "densidad aparente vertida" después del llenado de la cápsula y es de al menos 0,4 g/ml, 0,5 g/ml, 0,6 g/ml, 0,7 g/ml, 0,8 g/ml, 0,9 g/ml, 1,0 g/ml, 1,1 g/ml o 1,2 g/ml, preferiblemente al menos 0,4 g/ml. Alternativamente, la densidad aparente de la mezcla farmacéutica de la presente invención es la "densidad aparente con vibración" y es al menos 0,5 g/ml, 0,6 g/ml, 0,7 g/ml, 0,8 g/ml, 0,9 g/ml, 1,0 g/ml, 1,1 g/ml o 1,2 g/ml, preferiblemente al menos 0,5 g/ml, al menos 0,6 g/ml, o al menos 0,7 g/ml.

35 Preferiblemente, la densidad aparente de la mezcla farmacéutica de la presente invención es la "densidad aparente con vibración" y es al menos 0,5 g/ml, 0,6 g/ml, 0,7 g/ml, 0,8 g/ml, 0,9 g/ml, 1,0 g/ml, 1,1 g/ml o 1,2 g/ml, preferiblemente al menos 0,5 g/ml, al menos 0,6 g/ml, o al menos 0,7 g/ml, más preferiblemente al menos 0,6 g/ml.

40 La "densidad aparente vertida" a menudo también se denomina como "densidad depositada libremente" o "densidad aparente inicial" o "densidad aparente esponjosa", es decir, la densidad que posee el polvo como resultado de simplemente verterlo en un recipiente receptor. La "densidad aparente con vibración" a menudo también se denomina "densidad aparente consolidada", medida de acuerdo con los métodos estándar definidos en Farmacopea, por ejemplo, la Farmacopea Europea, utilizando equipos estandarizados (por ejemplo, un cilindro graduado de 250 ml (legible a 2 ml) con una masa de 220 ± 44 g; y un aparato de sedimentación capaz de producir, en 1 minuto, ya sea nominalmente 250 ± 15 vibraciones desde una altura de $3 \pm 0,2$ mm, o nominalmente 300 ± 15 vibraciones desde una altura de 14 ± 2 mm. El soporte para el cilindro graduado, con su envase, tiene una masa de 450 ± 10 g. De acuerdo con dichos métodos estándar, se realizan 500 y 1.250 vibraciones en la misma muestra de polvo (100 g) y se determinan los volúmenes correspondientes V500 y V1.250. Si la diferencia entre V500 y V1.250 es menor que o igual a 2 ml, el V1.250 es el volumen con vibración. Si la diferencia entre V500 y V1.250 excede 2 ml, uno se tiene que repetir en incrementos tales como 1.250 vibraciones, hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas sea menor o igual a 2 ml. La densidad aparente con vibración es entonces el peso de la muestra de 100 g dividido por el volumen (final) V1.250.

55 Como los inventores han descubierto sorprendentemente que la aplicación de tensión mecánica (por ejemplo, durante una etapa de compactación de rodillos) provoca la generación de productos de degradación conocidos por las reacciones de hidrólisis de la sustancia farmacológica, es importante para la presente invención diseñar un proceso de fabricación que evite tensión mecánica considerable por cualquier etapa del proceso de compresión y/o compactación. Un proceso sustancialmente libre de compresión y libre de compactación de acuerdo con la presente invención es un proceso mediante el cual los componentes de la mezcla durante la fabricación de la mezcla y la mezcla final en sí, están sometidos a fuerzas mecánicas que no están en el intervalo de kilo Newton (kN), preferiblemente no superior a 10 kN, preferiblemente no superior a 4 kN, más preferiblemente no superior a 1 kN. En una realización, dicho proceso sustancialmente libre de compresión y libre de compactación comprende una etapa de granulación húmeda. De acuerdo con la presente invención, los bajos niveles de tensión mecánica causados potencialmente por mezcladores de alto cizallamiento, molinos de cribado o amasado típicamente implicados en la granulación húmeda se consideran insignificantes. También se consideran insignificantes las bajas fuerzas de compactación (típicamente 10-100 N) que se aplican durante un proceso de llenado de la cápsula para compactar suavemente un polvo de mezcla para formar el denominado "tapón" de polvo o "tapones". Ejemplos de la presencia de una tensión mecánica

considerable son las etapas de compactación del rodillo (fuerzas de compactación específicas típicas de aproximadamente 4-80 kN/cm, más típicamente 10-64 kN/cm de longitud del rodillo) y las etapas de compresión de comprimido (fuerzas de compresión típicas de aproximadamente 5 kN hasta 100 kN o más).

5 El proceso libre de compresión y libre de compactación para preparar las cápsulas como se define en el primer aspecto de la invención comprende una etapa en húmedo del proceso de granulación que se realiza usando un fluido de granulación acuoso, preferiblemente agua.

10 Más específicamente, el proceso libre de compresión y libre de compactación de acuerdo con el primer aspecto se caracteriza por las siguientes etapas del proceso:

(1) granular en húmedo con un fluido de granulación acuoso, preferiblemente agua, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, para obtener gránulos,

15 (2) mezclar los gránulos de la etapa 1 con excipientes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, deslizantes (preferiblemente sílice coloidal o dióxido de silicio) y lubricantes (preferiblemente estearato de magnesio) y opcionalmente otros rellenos (preferiblemente manitol o lactosa) o desintegrantes (preferiblemente PVP XL) para obtener una mezcla farmacéutica.

20 (3) encapsulación en máquina de la mezcla farmacéutica de la etapa 2 en cápsulas, preferiblemente cápsulas de gelatina dura.

25 El término "encapsulación en máquina" se usa aquí para contrastar el proceso de la presente invención de cualquier proceso en el que las cápsulas se llenan a mano o con la ayuda de equipos simples (por ejemplo, placas de plástico con agujeros pretaladrados) y dispositivos de carga simples.

30 Con estos rellenos con balanza de sobremesa, solo se pueden producir pequeñas cantidades de cápsulas, típicamente de 50 a 5.000 cápsulas por hora. En cambio, la "encapsulación en máquina" aquí se refiere al llenado a escala industrial por máquinas como la máquina de llenado de barrena que utiliza un sistema de anillo o el Zanasi como tubo de dosificación o máquina de tipo dosificador o el Hofliger & Karg como máquina dosificadora de disco y de apisonamiento con dedos. Con estas máquinas semiautomáticas a completamente automáticas, las cápsulas se pueden producir con una producción típicamente de 5.000 a 150.000 cápsulas por hora (cápsulas/hora).

35 El proceso libre de compresión y libre de compactación para hacer la mezcla farmacéutica como se define en el segundo aspecto y para hacer una cápsula por encapsulación en máquina de dicha mezcla farmacéutica comprende una etapa húmeda del proceso de granulación, dicha etapa de granulación húmeda se realiza preferiblemente usando un fluido de granulación acuoso, preferiblemente agua.

40 Más específicamente, el proceso libre de compresión y libre de compactación de acuerdo con el segundo aspecto se caracteriza por las siguientes etapas del proceso:

(1) granular en húmedo con un fluido de granulación acuoso, preferiblemente agua, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales para obtener gránulos,

45 (2) mezclar los gránulos de la etapa 1 con excipientes farmacéuticos adicionales para obtener una mezcla farmacéutica.

50 Además, el proceso libre de compresión y libre de compactación para hacer una cápsula comprende las etapas 1 y 2 de acuerdo con el segundo aspecto como se describió anteriormente y además comprende la etapa de (3) encapsulación en máquina de la mezcla farmacéutica de la etapa 2 en cápsulas, preferiblemente cápsulas de gelatina dura.

55 Como otro aspecto, se proporciona una unidad de dosis que comprende la cápsula del primer aspecto o la mezcla farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto en la forma de una cápsula. Más específicamente, la unidad de dosis de acuerdo con este aspecto adicional comprende la sustancia farmacológica, es decir, el Compuesto en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 1-150 mg, preferiblemente 10-125 mg, más preferiblemente 10 mg, 25 mg, 100 mg o 125 mg calculados como forma de base libre.

60 Como otro aspecto, se proporciona una cápsula de acuerdo con el primer aspecto en donde el tamaño de la cápsula es 0 y comprende hasta 100 mg, o hasta 125, o hasta 150 mg, preferiblemente hasta 125 mg, más preferiblemente 100 mg a 150 mg de fármaco, incluso más preferiblemente 100 mg o 125 mg, incluso más preferiblemente 125 mg del Compuesto en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la dosis del fármaco se calcula en su forma de base libre del compuesto.

65 Como un aspecto adicional, se proporciona una cápsula de acuerdo con el primer aspecto en donde el tamaño de la cápsula es 1 y comprende hasta 100 mg, o hasta 125, o hasta 150 mg, preferiblemente hasta 100 mg, más

preferiblemente 50 mg a 100 mg, incluso más preferiblemente 100 mg del Compuesto en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la dosis del fármaco se calcula en su forma de base libre del compuesto.

5 Como otro aspecto, se proporciona una cápsula de acuerdo con el primer aspecto en donde el tamaño de la cápsula es 2 y comprende hasta 50 mg, o hasta 75, o hasta 100 mg, preferiblemente hasta 50 mg, más preferiblemente 25 mg a 50 mg, incluso más preferiblemente 50 mg del Compuesto en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la dosis del fármaco se calcula en su forma de base libre del compuesto.

10 Como un aspecto adicional, se proporciona una cápsula de acuerdo con el primer aspecto en donde el tamaño de la cápsula es 3 o 4 y comprende hasta 10 mg, o hasta 25, o hasta 50 mg, preferiblemente hasta 25 mg, preferiblemente 25 mg, del Compuesto en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la dosis del fármaco se calcula en su forma de base libre del compuesto.

15 Las siguientes son realizaciones preferidas de la presente invención:

Una cápsula para administración oral que comprende:

20 (a) 3-40 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

(b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, y

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada, con base en el peso total del contenido de la cápsula.

25 Una cápsula para administración oral que comprende:

(a) 3-40 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

30 (b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada, y opcionalmente además comprende,

35 (d) 10-95 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol con base en el peso total del contenido de la cápsula.

En una realización preferida, el intervalo de la sustancia farmacológica es del 26,6-36,6 %.

En una realización preferida, el intervalo de hidroxipropilmetilcelulosa es del 2-4 %.

40 En una realización preferida, el intervalo de polivinilpirrolidona entrecruzada es del 2-4 %.

En una realización muy preferida, la presente invención proporciona

Una cápsula para administración oral que comprende:

45 (a) 26,6-36,6 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

(b) 2-4 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

50 (c) 2-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada, y opcionalmente además comprende,

(d) 10-95 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol con base en el peso total del contenido de la cápsula.

55 Una cápsula para administración oral que comprende:

(a) 3-40 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

60 (b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada, y opcionalmente además comprende,

(d) 10-95 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol,

65 (e) 0,2-2 % en peso de estearato de magnesio, y

(f) 0,1-0,5 % en peso de sílica coloidal, con base en el peso total del contenido de la cápsula.

Una cápsula para administración oral que comprende, que consiste esencialmente de o consiste en:

(a) 3-15 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

(b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada,

(d) 75-95 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol,

(e) 0,2-2 % en peso de estearato de magnesio, y

(f) 0,1-0,5 % en peso de sílice coloidal, con base en el peso total del contenido de la cápsula.

Una cápsula para administración oral que comprende, que consiste esencialmente de o consiste en:

(a) 30-45 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

(b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada,

(d) 35-65 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol,

(e) 0,2-2 % en peso de estearato de magnesio, y

(f) 0,1-0,5 % en peso de sílice coloidal, con base en el peso total del contenido de la cápsula.

Una cápsula para administración oral que comprende, que consiste esencialmente de o consiste en:

(a) 30-45 % en peso de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea en su forma de base libre, presente como sal de monofosfato,

(b) 0,5-5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(c) 1-4 % en peso de polivinilpirrolidona entrecruzada,

(d) 45-65 % en peso de celulosa, lactosa y/o manitol,

(e) 0,2-2 % en peso de estearato de magnesio, y

(f) 0,1-0,5 % en peso de sílice coloidal, con base en el peso total del contenido de la cápsula.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalles y específicamente con referencia a los ejemplos, que sin embargo no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplo 1: Proceso de fabricación para concentración de dosificación de 10, 25 y 100 mg.

A continuación, se describe el proceso de fabricación para todas las potencias de dosificación ejemplificadas. Las cantidades correspondientes de los ingredientes se proporcionan en las fórmulas bajo los Ejemplos 1.1, 1.2 y 1.3 a continuación.

Fabricación de la mezcla:

El compuesto presente como monofosfato, celulosa MK-GR, lactosa molida, PVP XL y celulosa HPM603 se premezclan en un granulador vertical húmedo de alto cizallamiento para obtener una mezcla seca. El agua purificada se agrega gradualmente como líquido de granulación a una cantidad que llega hasta aproximadamente 35-37 % de la fase interna con una tasa de adición de hasta 600 g/minuto.

ES 2 745 983 T3

La mezcla de granulación resultante se amasa durante aproximadamente 3-4 minutos.

5 Los equipos adecuados utilizados para esas etapas del proceso son, por ejemplo, Aeromatic Fielder GP150/Fielder 65L (configuración del impulsor de 60-270 rpm, preferiblemente 150 rpm y configuraciones de cortador de 600-3.000 rpm, preferiblemente 1.500 rpm), o Colette Gral 75L (configuración del impulsor de 203-306 rpm, preferiblemente 300 rpm y configuraciones de cortador de 1.500-3.000 rpm) o equivalente.

10 La masa de granulación amasada se criba a través de un 3,0 mm en un molino de cribado oscilante o rotativo, por ejemplo, Alexander RAN 70, Frewitt o equivalente, con 90-600 rpm. Esta etapa del proceso es opcional y puede omitirse, preferiblemente se realiza esta etapa del proceso.

15 Los gránulos se secan en un secador de lecho fluidizado, por ejemplo, Aeromatic Fielder MP1, TR02 o Glatt FBD o equivalente, con una temperatura del aire de entrada de 55-65°C, preferiblemente 60°C, una temperatura del producto de 30-40°C y un volumen de aire de entrada de 300-1.200 m³/h. El punto final de secado indicado por una lectura de pérdida de secado (LOD) de ≤2,2 % se logra después de aproximadamente 30-45 minutos. Alternativamente, los gránulos se secan en un recipiente Fielder TK65 con una temperatura de envoltura de 45-65°C, una temperatura de cubierta de 48-68°C, a una velocidad de impulsor de aproximadamente 60 rpm con un vacío de 30-50 mbar para alcanzar dentro de 7 horas o menos un punto final de secado de ≤ 2,2 %.

20 Los gránulos secos se tamizan a través de 1,0 mm o, alternativamente, 1.016 µm en un molino de cribado con una barra oscilante o impulsor giratorio (por ejemplo, Alexander RAN 70, Frewitt o equivalente) con ca. 47-177 rpm en aproximadamente 3 minutos. Los gránulos secos y cribados resultantes también se denominan aquí como fase interna.

25 Los excipientes de la fase externa PVP XL, Manitol (solo para dosificaciones de 10 y 25 mg) y Aerosil 200 se criban a través de 1,0 mm o, alternativamente, 1.016 µm en un molino de cribado con una barra oscilante o un impulsor giratorio (por ejemplo, Alexander RAN 70, Frewitt o equivalente) con ca. 47-177 rpm y luego se combina con la fase interna en un recipiente adecuado.

30 Dichos sólidos se lubrican mediante la adición de estearato de magnesio como un excipiente de fase externa adicional mediante la mezcla en un mezclador de difusión (batidora) o mezclador de cubeta (por ejemplo, Bohle PM400, Turbula o equivalente) durante aproximadamente 5 minutos a 4-25 rpm, preferiblemente 15 rpm, para obtener la mezcla final que está lista para el llenado de la cápsula.

35 Fabricación de las cápsulas:

La mezcla final se llena en cápsulas de tamaño 1 mediante máquinas de encapsulación con principio de placa de dosificación o con tubo de dosificación (por ejemplo, Hofliger & Karg GKF 330, Bosch GKF 1500, Zanasi 12 E, Zanasi 40 E) con velocidades de encapsulación de 10.000 hasta 100.000 cápsulas/hora. Se controlan los pesos de las cápsulas y se desempolvan las cápsulas.

40 Ejemplo 1.1: Fórmula para la concentración de dosificación de 10 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 100.000 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	4,54 ^a	11,75 ^a	1,175 ^a
Celulosa MK-GR	8,49	22,00	2,200
Lactosa molida	9,85	25,50	2,550
Celulosa HPM603	0,77	2,00	0,200
Polivinilpirrolidona a XL	0,77	2,00	0,200
Agua purificada ^b			
Fase interna total		63,25 mg	6,325 kg
Polivinilpirrolidona a XL	1,57	4,070	0,407
Manitol DC	72,22	187,05	18,705
Aerosil 200	0,30	0,78	0,078
Estearato de magnesio	1,49	3,850	0,385

ES 2 745 983 T3

(continuación)

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 100.000 unidades [kg/lote]
Mezcla final total	100,0 %	259,0 mg	25,90 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1		76,0 mg	
Peso total de la cápsula		335,0 mg	
<p>^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.</p> <p>^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.</p>			

Ejemplo 1.2: Fórmula para la concentración de dosificación de 25 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 100.000 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	11,34 ^a	29,375 ^a	2,9375 ^a
Celulosa MK-GR	21,24	55,00	5,500
Lactosa molida	24,61	63,75	6,375
Celulosa HPM603	1,93	5,00	0,50
Polivinilpirrolidona XL	1,93	5,00	0,50
Agua purificada ^b			
Fase interna total		158,125 mg	158,125 kg
Polivinilpirrolidona XL	0,56	1,46	0,146
Manitol DC	36,60	94,785	9,478
Aerosil 200	0,30	0,780	0,078
Estearato de magnesio	1,49	3,85	0,385
Mezcla final total	100,0 %	259,0 mg	25,90 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1		76,0 mg	
Peso total de la cápsula		335,0 mg	
<p>^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.</p> <p>^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.</p>			

5

Ejemplo 1.3: Fórmula para la concentración de dosificación de 100 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 100.000 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	37,18 ^a	117,5 ^a	11,75 ^a
Celulosa MK-GR	25,63	81,0	8,10
Lactosa molida	29,43	93,0	9,30

(continuación)

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 100.000 unidades [kg/lote]
Celulosa HPM603	3,164	10,0	1,0
Polivinilpirrolidona XL	3,164	10,0	1,0
Agua purificada ^b			
Fase interna total		311,5 mg	31,15 kg
Polivinilpirrolidona XL	0,101	0,32	0,032
(Manitol DC)	(n.a.)	(n.a.)	(n.a.)
Aerosil 200	0,130	0,41	0,041
Estearato de magnesio	1,201	3,80	0,380
Mezcla final total	100,0 %	316,03 mg	316,03 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1		76,0 mg	
Peso total de la cápsula		392,0 mg	
^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.			
^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.			

Ejemplo 2: Proceso de fabricación para la concentración de dosificación de 25, 100 y 125 mg

- 5 A continuación, se describe el proceso de fabricación para todas las dosificaciones ejemplificadas. Las cantidades correspondientes de los ingredientes se proporcionan en las fórmulas de los Ejemplos 2.1, 2.2 y 2.3 a continuación.

Fabricación de la mezcla:

- 10 La celulosa MK-GR, lactosa (molida), el Compuesto, celulosa HPM 603 y la polivinilpirrolidona entrecruzada (PVP-XL) se agregan secuencialmente en un granulador vertical de alto cizallamiento húmedo (por ejemplo, TK Fielder (impulsado por la parte inferior, 65 L) con un volumen de llenado del granulador de aproximadamente 45-50 %, los cinco componentes se mezclan luego a 60-270 rpm, preferiblemente 150 rpm (configuración del impulsor) y 600-3.000 rpm, preferiblemente 1.500 rpm (configuración del picador) durante aproximadamente 5 minutos para obtener una mezcla seca.

- 20 Se agrega agua purificada como líquido de granulación a una rata de aproximadamente 385 g/minuto durante 7 minutos (sumando hasta aproximadamente 2,7 kg de agua) con una configuración de presión de aspersion de 1,5 bar (configuración del impulsor de 60-270 rpm, preferiblemente 150 rpm y configuración del picador de 600-3.000 rpm, preferiblemente 1.500 rpm). La mezcla de granulación resultante se amasa durante aproximadamente 3 minutos (configuración del impulsor de 60-270 rpm, preferiblemente 150 rpm y configuración del picador de 600-3.000 rpm, preferiblemente 1.500 rpm).

- 25 La masa de granulación amasada se criba a través de un tamiz de 3,0 mm usando un Comil con 90-600 rpm. Esta etapa del proceso es opcional y puede omitirse, preferiblemente se realiza esta etapa del proceso.

- 30 Los gránulos se secan en un secador de lecho fluidizado, por ejemplo, Glatt GPCG 15/30 o equivalente, con una temperatura del aire de entrada de 55-65°C, preferiblemente 60°C, una temperatura del producto de aproximadamente 30-40°C y un volumen de aire de entrada de 300-1.200 m³/hora para alcanzar un punto final de secado de ≤ 2,2 %.

- Los gránulos secos se criban a través de 800-1.000 µm en un Comil. Los gránulos secos y cribados resultantes también se denominan aquí como fase interna.

- 35 Los excipientes de fase externa PVP XL y Aerosil 200 se criban a través de 900-1.000 µm en un Comil con ca. 50-150 rpm y luego se combinan con la fase interna en un recipiente adecuado (por ejemplo, mezclador de cubeta, Turbula o equivalente) mezclando con 4-25 rpm, preferiblemente 17 rpm durante aproximadamente 5 minutos (33-66 % de llenado de polvo).

ES 2 745 983 T3

5 Dichos sólidos se lubrican mediante la adición de estearato de magnesio cribado a 500 rpm como un excipiente de fase externa adicional mediante la mezcla en un mezclador de difusión (volteador) o mezclador de cubeta (por ejemplo, Bohle PM400, Turbula o equivalente) durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 17 rpm, para obtener la mezcla final que está lista para el llenado de la cápsula.

Fabricación de las cápsulas:

10 La mezcla final se llena luego en cápsulas de gelatina dura (HGC) de tamaño 0, 1 o 3 mediante máquinas de encapsulación con principio de placa de dosificación o con tubo de dosificación (por ejemplo, Hofliger & Karg GKF 330, Bosch GKF 1500, Zanasi 12 E, Zanasi 40 E) con velocidades de encapsulación de 10.000 hasta 100.000 cápsulas/hora y sin precompresión. Se controlan los pesos de las cápsulas y se desempolvan las cápsulas.

15 Ejemplo 2.1: Fórmula para la concentración de dosificación de 25 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 173.016 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	37,18 ^a	29,38 ^a	5,084 ^a
Celulosa MK-GR	25,63	20,25	3,505
Lactosa molida	29,43	23,25	4,024
Celulosa HPM603	3,16	2,50	0,433
Polivinilpirrolidona XL	3,16	2,50	0,433
Agua purificada ^b			
Fase interna total		77,88 mg	13,48 kg
Polivinilpirrolidona XL	0,10	0,08	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,10	0,0177
Estearato de magnesio	1,20	0,95	0,164
Mezcla final total	100,0 %	79,01 mg	13,67 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 3		48,00 mg	
Peso total de la cápsula		127,01 mg	

^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.

^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.

Ejemplo 2.2: Fórmula para la concentración de dosificación de 100 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 43.255 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	37,18 ^a	117,5 ^a	5,084 ^a
Celulosa MK-GR	25,63	81,0	3,505
Lactosa molida	29,43	93,0	4,024
Celulosa HPM603	3,16	10,0	0,433
Polivinilpirrolidona XL	3,16	10,0	0,433
Agua purificada ^b			

(continuación)

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 43.255 unidades [kg/lote]
Fase interna total		311,5 mg	13,48 kg
Polivinilpirrolidona XL	0,10	0,32	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,41	0,0177
Estearato de magnesio	1,20	3,80	0,164
Mezcla final total	100,0 %	316,03 mg	13,67 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1		76,00 mg	
Peso total de la cápsula		392,0 mg	
^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.			
^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.			

Ejemplo 2.3: Fórmula para la concentración de dosificación de 125 mg

Componente	Composición por unidad [%]	Composición por unidad [mg/unidad]	Cantidad por 34.605 unidades [kg/lote]
Compuesto como monofosfato ^a	37,18 ^a	146,875 ^a	5,084 ^a
Celulosa MK-GR	25,63	101,25	3,505
Lactosa molida	29,43	116,25	4,024
Celulosa HPM603	3,16	12,5	0,433
Polivinilpirrolidona XL	3,16	12,5	0,433
Agua purificada ^b			
Fase interna total		389,4 mg	13,48 kg
Polivinilpirrolidona XL	0,10	0,40	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,513	0,0177
Estearato de magnesio	1,20	4,75	0,164
Mezcla final total	100,0 %	395,03 mg	13,67 kg
Cápsula de gelatina dura, tamaño 0		96,00 mg	
Peso total de la cápsula		491,0 mg	
^a El factor de sal es 1,175. La cantidad de sustancia farmacológica debe ajustarse si el contenido es ≤ 99,5 %. La compensación respectiva se realiza ajustando el contenido de lactosa.			
^b El agua utilizada durante la granulación se elimina en el proceso de secado.			

5

Ejemplo 3: propiedades de densidad y flujo de las mezclas

Las cápsulas se prepararon de acuerdo con el proceso descrito en el ejemplo 1, pero a pequeña escala (menos de 0,5 kg) y utilizando un granulador impulsado por la parte inferior de 1,7 L Mi-Pro, secador de lecho fluidizado aeromático (1,0 L Strea) y equipo de llenado de cápsulas manual Bonapace.

10

ES 2 745 983 T3

La Tabla 3 proporciona las cantidades de los componentes como se usaron, así como los resultados de las mediciones de densidad aparente y con vibración (de acuerdo con la Farmacopea Europea) y del análisis de fluidez (índice de Carr, factor de Hausner) de las mezclas finales antes del llenado de la cápsula. La Tabla 3 también proporciona el resultado del llenado de la cápsula con respecto al rendimiento y la tasa de rechazo.

5

Tabla 3:

Ejemplo	3,1		3,2		3,3	
Concentración de dosificación	10 mg		25 mg		100 mg	
	mg	%	mg	%	mg	%
Componente						
Fase interna (gránulos)						
Compuesto como monofosfato	11,75	3,89	29,38	9,73	117,50	36,72
Celulosa MK-GR	22,00	7,29	55,00	18,21	81,00	25,31
Lactosa molida	25,50	8,45	63,75	21,11	93,00	29,06
Celulosa HPM 603	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
PVP-XL	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
Fase externa						
PVP-XL	4,70	1,56	1,70	0,56	0,50	0,16
Manitol DC	228,60	75,71	136,78	45,29	2,35	0,73
Aerosil 200	0,90	0,30	0,90	0,30	0,90	0,28
Estearato de magnesio	4,50	1,49	4,50	1,49	4,75	1,48
Mezcla final total	302,0	100	302,0	100	320,0	
HGC, tamaño 1	76		76		76	
Peso total de la cápsula	378,0		38,0		396,0	
Densidad de la mezcla final						
Densidad aparente (ml/100g)	216			212		
Densidad aparente (g/ml)	0,463			0,472		
V500 con vibración (ml/100g)	174			182		
V1250 con vibración (ml/100g)	172			180		
Densidad con vibración (g/ml)	0,581			0,556		
Fluidez						
Índice de Carr	20,37 bueno			15,10 muy bueno		
Factor de Hausner	1,26 pasable			1,18 bueno		
Rendimiento						
No. total de cápsulas	1,761		1,784		1,479	
intervalo de peso de clasificación (mg)	356-400		356-400		372-420	
Cápsulas dentro del intervalo de clasificación (%)	97,0		96,7		97,9	
No. total de rechazos (%)	3,0		3,3		2,1	

ES 2 745 983 T3

Todas las mezclas mostraron una densidad aparente (densidad vertida) superior a 0,4 g/ml y una densidad con vibración superior a 0,5 g/ml.

5 La mezcla final de 100 mg mostró buenas propiedades de flujo con bajo riesgo de cohesión como se muestra por el índice Carr y el factor Hauser. Sin embargo, la mezcla de 10 mg y 25 mg se clasificó como "aceptable", lo que muestra un riesgo potencial mayor de problemas de flujo.

10 Para todas las potencias de dosificación se encontraron rendimientos de clasificación de cápsulas aceptables por encima del 95%. Sin embargo, se observó un mayor rendimiento y un menor número de rechazos para la mezcla de 100 mg.

Estos hallazgos demuestran la superioridad de la mezcla de 100 mg sobre las mezclas de 10 y 25 mg.

15 La mezcla de 100 mg como se describe en este ejemplo 3 y la mezcla de 100 mg del ejemplo 1, y todas las mezclas del ejemplo 2, por lo tanto, se consideran realizaciones preferidas de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula para administración oral que comprende

5 (a) 3-40 % de una sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea, en peso de la sustancia farmacológica en su forma de base libre con base en el peso total del contenido de la cápsula,

10 (b) uno o más aglomerantes seleccionados entre un azúcar, una gelatina, una goma natural, sorbitol, maltodextrina, alginato de sodio, un alginato, polivinilpirrolidona, una celulosa y un derivado de celulosa, y

(c) uno o más desintegrantes seleccionados de un almidón, una arcilla, una celulosa entrecruzada, un derivado de celulosa entrecruzada y una polivinilpirrolidona entrecruzada,

15 en donde el proceso para hacer las cápsulas comprende una etapa del proceso de granulación en húmedo que incluye 1) granulación en húmedo con un fluido de granulación acuoso, la sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica con el uno o más aglomerantes, el uno o más desintegrantes, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, para obtener gránulos, 2) mezclar los gránulos con excipientes farmacéuticos adicionales para obtener una mezcla farmacéutica y 3) encapsular con máquina la mezcla en cápsulas;

20 en donde el proceso es un proceso libre de compresión y compactación.

25 2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sustancia farmacológica está presente como sal de fosfato, preferiblemente como monofosfato, más preferiblemente como monofosfato anhidro, incluso más preferiblemente como sal de monofosfato anhidro en una forma polimórfica caracterizada por un pico de XRPD (2theta) a $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

30 3. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un dicho aglomerante es un derivado de celulosa, preferiblemente una hidroxipropilmetilcelulosa.

4. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno de dicho desintegrante es una polivinilpirrolidona entrecruzada.

35 5. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el almidón es almidón o un derivado de almidón seleccionado de un carboximetil almidón de baja sustitución, un almidón pregelatinizado y almidones de patata, maíz y cereal.

40 6. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; que comprende 0,1-50 %, preferiblemente 0,5-20 %, más preferiblemente 0,5-5 % en peso del aglomerante o aglomerantes con base en el peso total del contenido de la cápsula; y que comprende 0,1-30 %, preferiblemente 1-12 %, más preferiblemente 1-4 % en peso del desintegrante o desintegrantes con base en el peso total del contenido de la cápsula.

7. Una mezcla farmacéutica que comprende

45 (a) una sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea,

50 (b) uno o más aglomerantes seleccionados entre un azúcar, una gelatina, una goma natural, sorbitol, maltodextrina, alginato de sodio, un alginato, polivinilpirrolidona, una celulosa y un derivado de celulosa, y

(c) uno o más desintegrantes seleccionados de un almidón, una arcilla, una celulosa entrecruzada, un derivado de celulosa entrecruzada y una polivinilpirrolidona entrecruzada,

55 en donde dicha mezcla tiene una densidad aparente de al menos 0,4 g/ml y se fabrica mediante un proceso que comprende una etapa de proceso de granulación en húmedo que incluye granulación en húmedo usando un fluido de granulación acuoso, la sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia farmacológica con el uno o más aglomerantes, el uno o más desintegrantes, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticos adicionales, para obtener gránulos y mezclar los gránulos con excipientes farmacéuticos adicionales para obtener la mezcla farmacéutica;

60 en donde el proceso es un proceso libre de compresión y compactación.

8. La mezcla farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha sustancia farmacológica está presente como sal de fosfato, preferiblemente como monofosfato, más preferiblemente como monofosfato anhidro, incluso más preferiblemente como sal de monofosfato anhidro en una forma polimórfica caracterizada por un pico de XRPD (2theta) a $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

65

9. La mezcla farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde dicho aglomerante es un derivado de celulosa, preferiblemente una hidroximetilpropilcelulosa.

5 10. La mezcla farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde dicho desintegrante es una polivinilpirrolidona entrecruzada.

10 11. La mezcla farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el almidón es almidón o un derivado de almidón seleccionado de un carboximetil almidón de baja sustitución, un almidón pregelatinizado y almidones de patata, maíz y cereal.

12. La mezcla farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende 3-40 % en peso de la sustancia farmacológica en su forma de base libre con base en el peso total de la mezcla; y

15 que comprende 0,5-5 % en peso del aglomerante o aglomerantes con base en el peso total de la mezcla; y

que comprende 1-4 % en peso del desintegrante o desintegrantes con base en el peso total de la mezcla.

20 13. Un proceso para hacer una cápsula que comprende hacer una mezcla farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 y que además comprende la etapa de encapsulación en máquina de la mezcla farmacéutica en cápsulas, preferiblemente cápsulas de gelatina dura.