(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 794 804**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016** **PCT/EP2016/081367**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017** **WO17103057**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016** **E 16822935 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 3389640**

(54) Título: **Composición farmacéutica que comprende dasatinib anhidro**

(30) Prioridad:

16.12.2015 EP 15200445

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2020

(73) Titular/es:

SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

(72) Inventor/es:

GARCIA JIMENEZ, SONIA;
ALVAREZ FERNANDEZ, LISARDO y
VELADA CALZADA, JOSE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 794 804 T3

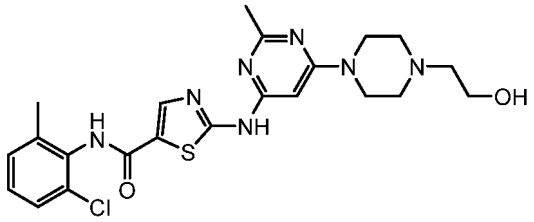
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Antecedentes de la presente invención

Dasatinib, químicamente *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida de fórmula (I),



(I) ,

es un compuesto farmacéuticamente activo utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica (CML) después de tratamiento con imatinib, leucemia linfoblástica aguda (ALL) positiva para cromosoma de Filadelfia y leucemia mielógena crónica (CML) positiva para cromosoma de Filadelfia (Ph+) recién diagnosticada en fase crónica.

Dasatinib fue descubierto por Bristol-Myers Squibb y se desvela en EP1169038. Dasatinib es el principio activo en el medicamento comercializado con la marca Sprycel®.

En la bibliografía se conocen y describen varias formas cristalinas de dasatinib. WO2005077945 desvela un monohidrato cristalino de dasatinib y un solvato de butanol de dasatinib. El producto comercializado Sprycel® contiene el monohidrato cristalino de dasatinib. WO2005077945 desvela además un solvato de etanol cristalino y dos formas anhidras de dasatinib. Otras formas de dasatinib se desvelan en WO2009053854, WO2010062715, WO2010067374, WO2011095059 y WO2012014149. Algunas de las formas descritas contienen disolventes no deseados. Además, en nuestro laboratorio se experimentó que, especialmente en condiciones húmedas, algunas de estas formas son bastante inestables.

El monohidrato de dasatinib es un compuesto BCS de clase II, que exhibe baja solubilidad y alta permeabilidad. Su baja solubilidad acuosa afecta negativamente en el comportamiento de disolución del monohidrato de dasatinib.

Por tanto, en vista de la técnica anterior citada anteriormente, todavía existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estables con una disolución adecuada que comprenda dasatinib, que es adecuado para producción a escala comercial.

Breve descripción de la presente invención

La presente invención proporciona una composición de comprimido que comprende dasatinib anhidro y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de dasatinib anhidro comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2 theta (± 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° y 24,8°, medido usando una radiación Cu Kα y en donde el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento que comprende triacetina como plastificante.

También proporciona un procedimiento para preparar la composición de comprimido que comprende granulación.

Dicha composición farmacéutica puede usarse como medicamento, particularmente en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia linfoblástica aguda (ALL).

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 muestra el patrón XRPD completo de dasatinib anhidro ("N-6"). Para las condiciones de medición véase la sección Ejemplos.

Descripción detallada de la presente invención

Sprycel® contiene la forma monohidratada de dasatinib como se desvela en WO2005077945, la denominada forma "H1-7". El monohidrato de dasatinib es un compuesto muy estable, pero siendo un compuesto BCS clase II, exhibe baja solubilidad acuosa que influye en el comportamiento de disolución.

En la técnica anterior se han desvelado otras formas de dasatinib. Muchas de estas formas son formas solvatadas de dasatinib y algunas de ellas contienen disolventes no deseados (por ejemplo, tóxicos). Además, Algunas de las formas desveladas en la técnica anterior son bastante inestables.

WO2005077945 desvela, además del monohidrato de dasatinib, solvatos cristalinos de butanol y etanol y dos formas anhidras de dasatinib. Una de las formas anhidras de dasatinib es la denominada forma "N-6". El patrón de difracción de rayos X en polvo de esta forma comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2 theta (± 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° y 24,8°, medido utilizando una radiación Cu Kα. El patrón XRPD de la forma anhidra de dasatinib "N-6" se muestra en figura 1. Esta forma anhidra es menos estable que el monohidrato de dasatinib, pero exhibe una solubilidad acuosa significativamente mayor en comparación con el monohidrato de dasatinib. La solubilidad de la forma anhidra "N-6" a pH 1,2 es 34,51 mg/ml, mientras que al mismo valor de pH, la solubilidad del monohidrato de dasatinib "H1-7" solo es de 2,85 mg/ml. Por tanto, sería ventajoso usar esta forma anhidra en una composición farmacéutica.

EP1885339 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden dasatinib y un recubrimiento no reactivo que tiene polietilenglicol como plastificante. Los plastificantes de uso común en formulaciones de revestimiento pueden clasificarse en tres grupos: (1) Polioles (glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles); (2) Ésteres orgánicos (ésteres de ftalato, sebacato de dibutilo, ésteres de citrato, triacetina); (3) Aceites/glicéridos (aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado).

Los ejemplos desvelados en EP1885339 se realizaron con la composición que comprende monohidrato de dasatinib. Durante el seguimiento de EP 1885339, el titular de la patente demostró que los comprimidos que comprenden monohidrato de dasatinib recubiertos con un recubrimiento de película que contiene polietilenglicol como plastificante proporcionan una mejora de la estabilidad química del dasatinib en comparación con otros plastificantes. Se presentaron datos experimentales en donde se estudiaron comprimidos recubiertos con dos formulaciones de recubrimiento de película de comprimido: una formulación que contiene polietilenglicol como plastificante, la otra formulación que tiene triacetina como plastificante. Después de almacenamiento a temperatura elevada o humedad relativa aumentada, se descubrió que la triacetina reaccionaba con dasatinib y se descubrió que los productos de degradación total de dasatinib en el comprimido eran significativamente más bajos usando una capa de película que contenía polietilenglicol como plastificante.

La composición de comprimido de la presente invención comprende la forma anhidra de dasatinib "N-6". Se descubrió que el núcleo del comprimido que comprende dasatinib "N-6" es propenso a la oxidación. Después de 6 meses a 40 °C/75 % de RH, los comprimidos no recubiertos contienen una cantidad significativa de N-óxido (véase tabla 4). Esta oxidación puede prevenirse recubriendo los comprimidos con una formulación de recubrimiento adecuada. Sorprendentemente, se descubrió que al usar la forma anhidra de dasatinib "N-6", la estabilidad química de los comprimidos recubiertos con una formulación de recubrimiento de película que comprende triacetina como plastificante es excelente y la oxidación de dasatinib "N-6" se suprime con éxito. A diferencia del monohidrato de dasatinib, dasatinib anhidro "N-6" no reacciona con el éster orgánico triacetina cuando se usa como plastificante en la formulación de recubrimiento.

La presente invención proporciona una composición de comprimido que comprende dasatinib anhidro y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de dasatinib anhidro comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2 theta (± 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° y 24,8°, medido usando una radiación Cu Kα y en donde el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento que comprende triacetina como plastificante.

Además de triacetina, la composición de recubrimiento de la presente invención comprende un polímero y un pigmento.

El polímero que se usará según la presente invención puede ser cualquier polímero conocido por un experto en la materia, pero es preferentemente un polímero de celulosa. El polímero de celulosa usado en la composición de recubrimiento de comprimido puede seleccionarse del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) o una combinación de los mismos. HPMC es un polímero de celulosa particularmente preferente.

El pigmento a usar según la presente invención puede ser cualquier pigmento conocido por el experto en la materia. El pigmento más preferente es dióxido de titanio.

Además, la formulación de recubrimiento de la presente invención puede contener un compuesto para mejorar la adhesión del polímero. Un ejemplo particularmente preferente de dicho compuesto es lactosa.

Un ejemplo típico de una composición de recubrimiento disponible comercialmente según la presente invención es Opadry® II White.

Las composiciones de comprimidos de la presente invención muestran un comportamiento de disolución típico para formulaciones de liberación inmediata e imitan el perfil de disolución de los comprimidos Sprycel®. Las composiciones de la presente invención exhiben una velocidad de disolución de al menos 85 % en 20 minutos cuando se prueban en 500 ml de ácido clorhídrico acuoso (0,01 N) pH 2,0 o de al menos 40 % en 10 minutos y 60 % en 30 minutos cuando se prueban en 900 ml de tampón de acetato con Tween 80 al 0,4 %, pH 4,5 en un aparato USP II a 25 °C, 75 rpm.

Las composiciones de comprimidos según la presente invención comprenden, además de dasatinib anhidro, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes que se usarán según la presente invención son bien conocidos y son aquellos excipientes que el experto en la materia usa convencionalmente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se eligen entre uno o más aglutinantes, diluyentes, disgregantes, sustancias de deslizamiento o lubricantes.

El diluyente que se usará según la presente invención puede ser cualquier diluyente conocido por un experto en la materia. En particular, el diluyente que se usará según la presente invención es un diluyente inorgánico, polisacárido, mono o disacárido o alcohol de azúcar. Celulosa microcristalina y lactosa son diluyentes particularmente preferentes.

El aglutinante que se utilizará según la presente invención puede ser cualquier aglutinante conocido por un experto en la materia. Los aglutinantes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, goma de xantano y carboximetilcelulosa sódica. La hidroxipropilcelulosa es un aglutinante particularmente preferente.

El disgregante que se va a usar según la presente invención puede ser cualquier disgregrante conocido por un experto en la materia. Los disgregrantes adecuados para usar según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona o glicolato de almidón sódico. La croscarmelosa sódica es un disgregrante particularmente preferente.

La sustancia de deslizamiento que se utilizará según la presente invención puede ser cualquier sustancia de deslizamiento conocida por un experto en la materia. El dióxido de silicio coloidal es una sustancia de deslizamiento particularmente preferente.

El lubricante que se utilizará según la presente invención puede ser cualquier lubricante conocido por una persona con experiencia en la materia. El estearato de magnesio es un lubricante particularmente preferente.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición de comprimido que comprende dasatinib anhidro y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden granulación. Los métodos de granulación aplicados son simples y rentables e incluyen una técnica estándar de granulación en húmedo o en seco.

El procedimiento de granulación en húmedo se realiza con un disolvente de granulación seleccionado del grupo que consiste en agua, acetona, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos. El disolvente más preferente a usar según la presente invención es agua. Muy sorprendentemente, dasatinib anhidro no se convierte en monohidrato de dasatinib durante el procedimiento de granulación en agua.

El procedimiento de granulación en seco se realiza mediante compresión o compactación por rodillo.

Preferentemente, el comprimido preparado por granulación en húmedo comprende, además de dasatinib anhidro, uno o más aglutinantes, diluyentes, disgregantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables. Lo más preferentemente, el comprimido preparado mediante un procedimiento de granulación en húmedo comprende dasatinib anhidro, lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. El aglutinante se añade a la fase intragranular como material sólido o como solución en, por ejemplo, agua. En una realización preferida de la presente invención, el aglutinante se añade a la fase intragranular como material sólido, que es más eficaz para ahorrar la etapa de disolución. El disgregante puede añadirse como componente intragranular o extragranular o puede dividirse en la fase intragranular y extragranular. El diluyente puede añadirse como componente intragranular o puede dividirse en la fase intragranular y extragranular. En una realización preferida, el diluyente se añade parcialmente a la fase intragranular y parcialmente a la fase extragranular. El lubricante se añade como componente extragranular.

Preferentemente, el comprimido preparada por granulación en seco comprende, además de dasatinib anhidro, uno o más diluyentes, disgregantes, lubricantes y sustancias de deslizamiento farmacéuticamente aceptables. Lo más preferentemente, el comprimido preparado mediante un procedimiento de granulación en seco comprende dasatinib anhidro, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. La calidad de lactosa utilizada en el procedimiento de granulación en seco es preferentemente lactosa anhidra, ya que su naturaleza frágil permite la recompatación sin pérdida de formación de comprimidos. El disgregante puede añadirse como componente intragranular o puede dividirse en la fase intragranular y extragranular. En una realización preferida, el disgregante se añade parcialmente a la fase intragranular y parcialmente a la fase

extragranular. El diluyente puede añadirse como componente intragranular o puede dividirse en la fase intragranular y extragranular. En una realización preferida, el diluyente se añade parcialmente a la fase intragranular y parcialmente a la fase extragranular. El lubricante se añade parcialmente intragranularmente y también parcialmente extragranularmente, mientras que la sustancia de deslizamiento se añade a la fase intragranular.

La composición de comprimido según la presente invención puede usarse como medicamento. La composición puede usarse típicamente en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia linfoblástica aguda (ALL).

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención pero no limitarla a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: dasatinib anhidro "N-6"

El patrón de XRPD completo de dasatinib anhidro ("N-6") de Figura 1 se obtuvo utilizando un difractómetro Bruker-AXS D8 Vario con geometría θ/2θ (modo de reflexión), equipado con un detector Vantec PSD y aplicando las siguientes condiciones de medición:

- Ángulo de inicio (2θ): 2,0°;

- Ángulo final (2θ): 35,0°;

- Ancho etapa de barrido: 0,02°;

- Tiempo etapa de barrido: entre 0,2-2,0 segundos;

- Tipo de radiación: Cu;

- Longitudes de onda de radiación: 1,5406Å (Kα1), monocromador primario utilizado;

- Ranura de salida: 6,0 mm;

- Ranura de enfoque: 0,2 mm;

- Ranura de divergencia: Variable (V20);

- Ranura anti-dispersión: 11,8 mm;

- Ranura de recepción: 20,7 mm.

Tabla 1 ofrece una visión general de la solubilidad de dasatinib anhidro ("N-6") y monohidrato de dasatinib ("H1-7") a diferentes valores de pH.

Tabla 1: solubilidad de dasatinib anhidro ("N-6") y monohidrato de dasatinib ("H1-7")

	pH 1,2	**pH 4,5**	**pH 6,8**
Dasatinib anhidro ("N-6")	34,51 mg/ml	0,179 mg/ml	0,0018 mg/ml
Dasatinib monohidrato ("H1-7")	2,85 mg/ml	0,134 mg/ml	0,0006 mg/ml

Ejemplo 2: composición de comprimido A que comprende dasatinib anhidro, preparado por el procedimiento de granulación en húmedo

Los comprimidos que comprenden dasatinib anhidro preparado por granulación en húmedo tienen la composición A como se proporciona en tabla 2.

Tabla 2: composición de comprimido A de comprimidos preparados por procedimiento de granulación en húmedo

Componente	**Cantidad (mg/comprimido)**	**Peso %**
Componentes intragranulares		
Dasatinib anhidro	140,00	25,00

(continuación)

Componente	**Cantidad (mg/comprimido)**	**Peso %**
Lactosa monohidrato	189,00	33,75
Celulosa microcristalina	160,65	28,69
Hidroxipropilcelulosa	16,80	3,00
Croscarmelosa de sodio	11,20	2,00
Agua purificada		c.s.
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	28,35	5,06
Croscarmelosa de sodio	11,20	2,00
Estearato de magnesio	2,80	0,50
Peso total del núcleo de comprimido	560,00	100,00

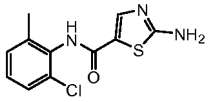
Los componentes intragranulares se mezclaron con agua en una mezcladora de alto cizallamiento. El granulado resultante se secó en un secador de lecho fluido. El granulado se tamizó mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado. Celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica se tamizaron mediante un tamiz de tamaño de malla adecuado para desaglomeración. Los excipientes se mezclaron con el granulado tamizado en una mezcladora de difusión. Estearato de magnesio se tamizó mediante un tamiz apropiado para desaglomerar y se mezcló con la mezcla de polvo en una mezcladora de difusión. El polvo homogéneo obtenido, se comprimió usando una prensa rotatoria de comprimidos usando punzones apropiados. Parte de los comprimidos se recubrieron con una suspensión acuosa de recubrimiento Opadry® II White 31K28459 hasta un aumento de peso del 3 % (= comprimido de 16,8 mg/140 mg). Los comprimidos se envasaron en material de embalaje adecuado y se almacenaron a 40 °C/75 % de HR.

Resultados de estabilidad:

Tabla 3: Resultados de estabilidad a 40 °C/75 % de HR para comprimidos no recubiertos (composición A) preparados por granulación en húmedo almacenados en frascos abiertos de HDPE

Prueba	**t = 0**	**t = 6 meses 40 °C/75 % de HR**
Ensayo (%)	98,5	98,8
Impurezas (%)		
Impureza A	N.D.	<0,05
Impureza B	<0,05	0,13
Impureza C	N.D.	0,05
Impureza D	N.D.	<0,05
Individual más grande sin especificar	N.D.	0,15
Impurezas/degradantes totales no especificados	N.D.	0,15
Impurezas/degradantes totales	**<0,05 %**	**0,33**

Tabla 4: Estructuras químicas de diferentes impurezas

Impureza	**Estructura química**
Impureza A	

(continuación)

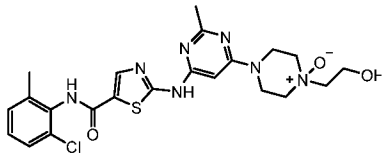
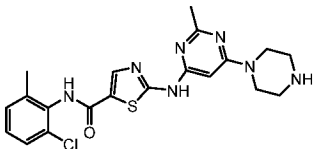
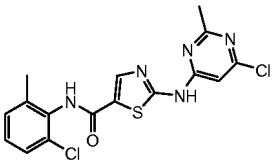
Impureza	Estructura química
Impureza B	
Impureza C	
Impureza D	

Tabla 5: Resultados de estabilidad a 40 °C/75 % de HR para comprimidos recubiertos (composición A) preparados por granulación en húmedo almacenados en diferentes materiales de embalaje

Prueba	**t = 0**	**t = 6 meses 40 °C/75 % de HR**		
		Frasco abierto de HDPE	**Frasco de HDPE/tapón de PP**	**Blíster Alu/Alu**
Ensayo (%)	97,9	98,7	98,1	98,3
Impurezas (%)				
Impureza A	N.D.	<0,05	N.D.	N.D.
Impureza B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Impureza C	N.D.	<0,05	<0,05	<0,05
Impureza D	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Individual más grande sin especificar	N.D.	0,05	<0,05	<0,05
Impurezas/degradantes totales no especificados	N.D.	0,05	<0,05	<0,05
Impurezas/degradantes totales	**<0,05**	**0,05**	**<0,05**	**<0,05**

El análisis XRPD se realizó después de almacenar los comprimidos en varios tipos de material de envasado (frasco abierto de HDPE, frasco de HDPE/tapón de PP, blíster Alu/Alu) durante 6 meses a 40 °C/75 % de HR mostró solo reflexiones según dasatinib anhidro.

Ejemplo 3: composición de comprimido B que comprende dasatinib anhidro, preparado por procedimiento de granulación en húmedo

Los comprimidos que comprenden dasatinib anhidro preparado por granulación en húmedo tienen la composición B proporcionada en tabla 6.

Tabla 6: composición de comprimido B de comprimidos preparados por procedimiento de granulación en húmedo

Componente	**Cantidad (mg/comprimido)**	**Peso %**
Componentes intragranulares		
Dasatinib anhidro	140,00	25,00

(continuación)

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Peso %
Lactosa monohidrato	189,00	33,75
Celulosa microcristalina	155,05	27,69
Hidroxipropilcelulosa	22,40	4,00
Agua purificada		c.s.
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	39,55	7,06
Croscarmelosa de sodio	11,20	2,00
Estearato de magnesio	2,80	0,50
Peso total del núcleo de comprimido	**560,00**	**100,00**

Hidroxipropilcelulosa se disolvió en agua y se mezcló con los otros componentes intragranulares en una mezcladora de alto cizallamiento. El granulado resultante se secó en un secador de lecho fluido. El granulado se tamizó mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado. Celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica se tamizaron mediante un tamiz de tamaño de malla adecuado para desaglomeración. Los excipientes se mezclaron con el granulado tamizado en una mezcladora de volteo. Estearato de magnesio se tamizó mediante un tamiz apropiado para desaglomerar y se mezcló con la mezcla de polvo en una mezcladora de volteo. El polvo homogéneo obtenido, se comprimió usando una prensa rotatoria de comprimidos usando punzones apropiados. Parte de los comprimidos se recubrieron con una suspensión acuosa de recubrimiento Opadry® II White 31K28459 hasta un aumento de peso del 3 % (= comprimido de 16,8 mg/140 mg). Los comprimidos se envasaron en material de embalaje adecuado y se almacenaron a 40 °C/75 % de HR.

Tabla 7: Resultados de estabilidad a 40 °C/75 % de HR para comprimidos recubiertos (composición B) preparados por granulación en húmedo almacenados en diferentes materiales de embalaje

Prueba	t = 0	t = 1 mes 40 °C/75 % de HR	
		Frasco de HDPE/tapón de PP	Blíster Alu/Alu
Ensayo (%)	102,3	99,9	101,4
Impurezas (%)			
Impurezas/degradantes no especificados más grandes individuales	<0,1	<0,1	<0,1
Impurezas/degradantes totales	**<0,1**	**<0,1**	**<0,1**

El análisis XRPD se realizó después de almacenar los comprimidos en varios tipos de material de envasado (frasco abierto de HDPE, frasco de HDPE/tapón de PP, blíster Alu/Alu) durante 1 mes a 40 °C/75 % de HR mostró solo reflexiones según dasatinib anhidro.

Ejemplo 4: composición C que comprende dasatinib anhidro, preparada por procedimiento de granulación en seco

Los comprimidos que comprenden dasatinib anhidro preparado por granulación en seco tienen la composición C proporcionada en tabla 8.

Tabla 8: composición de comprimido C de comprimidos preparados por procedimiento de granulación en seco

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Peso %
Componentes intragranulares		
Dasatinib anhidro	140,00	25,00
Dióxido de silicio coloidal	2,80	0,50
Lactosa anhidra	194,60	34,75

(continuación)

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Peso %
Celulosa microcristalina	165,41	29,54
Croscarmelosa de sodio	11,20	2,00
Estearato de magnesio	2,80	0,5
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	29,19	5,21
Croscarmelosa de sodio	11,20	2,00
Estearato de magnesio	2,80	0,5
Peso total del núcleo de comprimido	**560,00**	**100,00**

Dasatinib anhidro y dióxido de silicio coloidal se tamizaron mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado y se mezclaron en una mezcladora de difusión para obtener una "premezcla". Lactosa anhidra, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica se tamizaron mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado y se mezclaron con la "premezcla" en una mezcladora de difusión para obtener una "mezcla prelubricada". Estearato de magnesio se tamizó mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado y se mezcló con la "mezcla prelubricada" en una mezcladora de difusión. La mezcla lubricada obtenida se comprimió en grageas y posteriormente se tamizó utilizando una máquina de tamizado cónico. Celulosa microcristalina extragranular y croscarmelosa se tamizaron mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado y se mezclaron con el granulado obtenido en una mezcladora de difusión. El resto del estearato de magnesio se tamizó mediante un tamiz de tamaño de malla apropiado y se mezcló con el granulado en una mezcladora de difusión. El polvo homogéneo obtenido, se comprimió usando una prensa rotatoria de comprimidos usando punzones apropiados.

Los comprimidos se recubrieron con una suspensión acuosa de recubrimiento Opadry® II 31K28459 blanco hasta un aumento de peso del 3 % (= 16,8 mg/comprimido de 140 mg). Los comprimidos se envasaron en material de embalaje adecuado y se almacenaron a 40 °C/75 % de HR.

Tabla 9: Resultados de estabilidad a 40 °C/75 % de HR para comprimidos recubiertos (composición C) preparados por granulación en seco almacenados en diferentes materiales de embalaje

Prueba	t = 0	t = 1 mes 40 °C/75 % de HR	
		Frasco de HDPE/tapón de PP	Blíster Alu/Alu
Ensayo (%)	100,0	98,4	98,1
Impurezas (%)			
Impureza A	<0,05	<0,05	<0,05
Impureza B	<0,05	<0,05	<0,05
Impureza C	<0,05	<0,05	<0,05
Impureza D	N.D.	N.D.	N.D.
Individual más grande sin especificar	N.D.	0,06	<0,05
Impurezas/degradantes totales no especificados	N.D.	0,06	<0,05
Impurezas/degradantes totales	**<0,05**	**0,06**	**<0,05**

El análisis XRPD se realizó después de almacenar los comprimidos en varios tipos de material de envasado (frasco abierto de HDPE, frasco de HDPE/tapón de PP, blíster Alu/Alu) durante 1 mes a 40 °C/75 % de HR mostró solo reflexiones según dasatinib anhidro.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de comprimido que comprende dasatinib anhidro y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de dasatinib anhidro comprende picos característicos en los siguientes ángulos 2 theta (± 0,2): 6,8°, 11,1°, 12,3°, 13,2°, 13,7°, 16,7°, 21,0°, 24,3° y 24,8°, medido usando una radiación Cu Kα y en donde el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento que comprende triacetina como plastificante.

2. La composición de comprimido según la reivindicación 1, en donde la composición de revestimiento comprende además un polímero de celulosa y un pigmento.

3. La composición de comprimido según la reivindicación 2, en donde el polímero de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa.

4. La composición de comprimido según las reivindicaciones 2 o 3, en donde el pigmento es dióxido de titanio.

5. La composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición de recubrimiento comprende además lactosa.

6. La composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que exhibe una tasa de disolución de al menos el 85 % en 20 minutos cuando se prueba en ácido clorhídrico acuoso 0,01 N en un aparato USP II a 75 rpm, 25 °C.

7. La composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se eligen entre uno o más aglutinantes, diluyentes, disgregantes, sustancias de deslizamiento o lubricantes.

8. Un procedimiento para preparar la composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende granulación.

9. El procedimiento según la reivindicación 8 que comprende granulación en húmedo.

10. El procedimiento según la reivindicación 8 que comprende granulación en húmedo usando agua como disolvente.

11. El procedimiento según la reivindicación 8 que comprende granulación en seco.

12. La composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como medicamento.

13. La composición para uso según la reivindicación 12 para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LCM) y leucemia linfoblástica aguda (ALL).

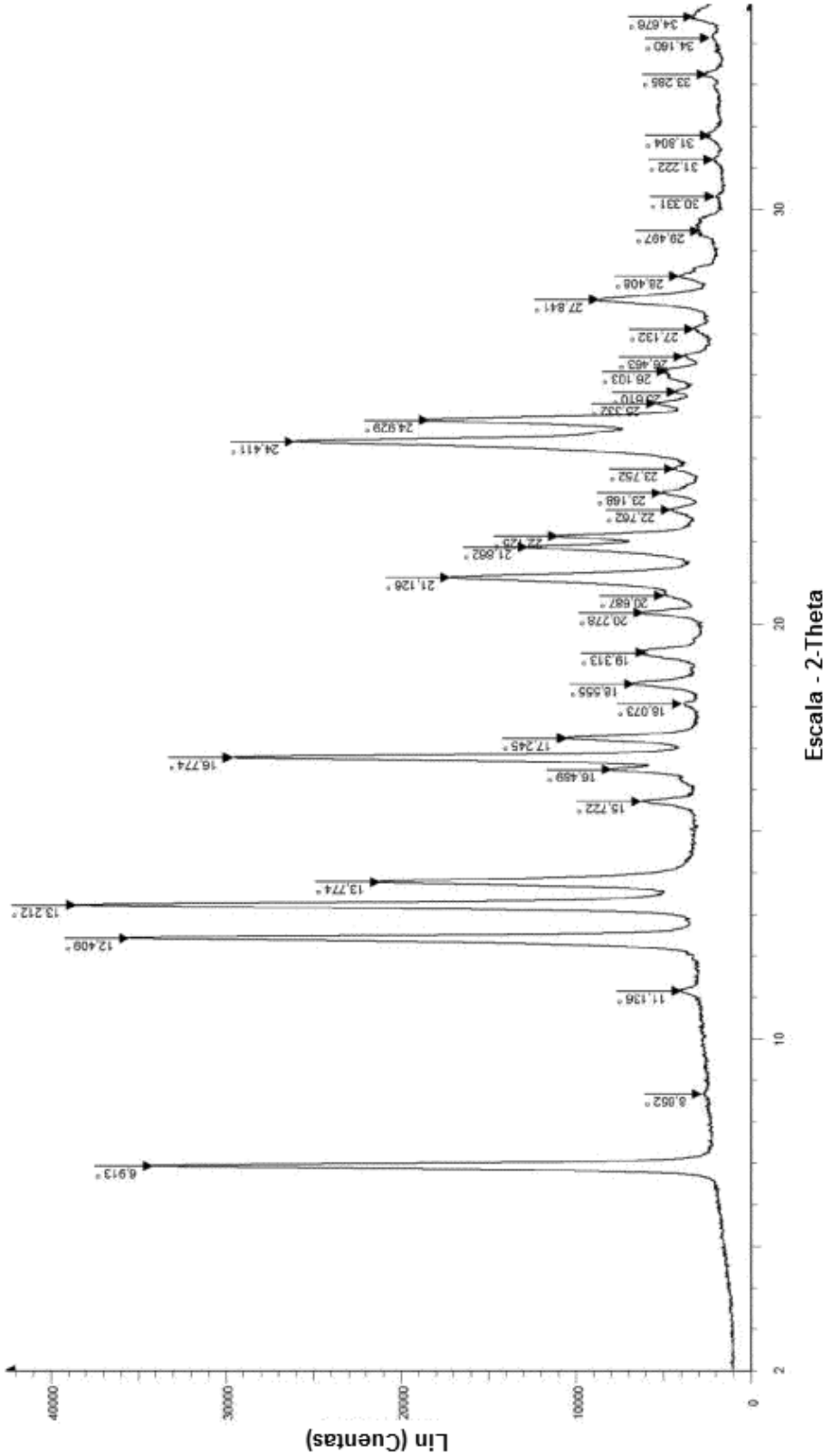


Figura 1

Patrón de XRPD completo de dasatinib anhidro ("N-6")