



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 933**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/529** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06016747 .5**  
96 Fecha de presentación : **10.08.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1762230**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Comprimido recubierto o granulado que contiene una piridilpirimidina.**

30 Prioridad: **15.08.2005 CH 1333/05**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.03.2010**

73 Titular/es: **Siegfried Generics International AG.**  
**Untere Brühlstrasse 4**  
**4800 Zofingen, CH**

72 Inventor/es: **Röhrich, Lambert Tillmann y**  
**Müller, Beat W.**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

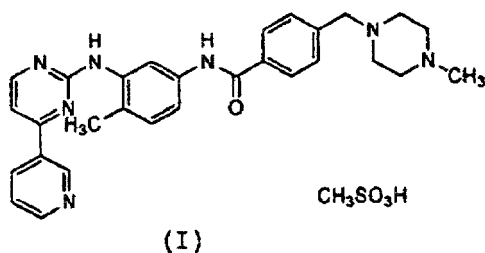
**ES 2 334 933 T3**

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

Comprimido recubierto o granulado que contiene una piridilpirimidina.

La presente invención se refiere a una forma de administración de aplicación oral, estable, preferentemente en forma de comprimidos recubiertos y granulados, para uso oral, que contiene, como mínimo, un compuesto de piridilpirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de dicha clase, en especial 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(3-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil)-benzamida (imatinib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una sal preferente de imatinib es la sal del ácido metansulfónico, en lo sucesivo denominada monometansulfonato de imatinib o imatinib-mesilato, que corresponde al siguiente compuesto de fórmula (I):



Son conocidos la fabricación y los efectos farmacológicos de la sustancia activa 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(3-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil)-benzamida y sus sales farmacéuticamente aceptables en forma anhidra o hidratada. Así, el documento EP 0 998 473 da a conocer la fabricación de imatinib-mesilato de forma cristalina alfa ( $\alpha$ ) y de forma cristalina ( $\beta$ ), donde la forma alfa se designa como higroscópica. Se señala, además, que la forma alfa está presente como cristales con forma de aguja y que, por ello, debido a sus desfavorables propiedades de flujo, no es especialmente adecuada para formar comprimidos.

Se ha observado que ciertos tratamientos médicos, por ejemplo la administración como inhibidor de tirosina-quinasa para la terapia de la leucemia, requieren administrar dosis diarias relativamente elevadas, del orden de 100 mg a 800 mg, en especial de 400 mg a 800 mg de la sustancia activa (imatinib). Esto significa que se deben fabricar comprimidos con un contenido relativamente elevado de sustancia activa, preferentemente del 25% en peso hasta 80% en peso, para que el comprimido no sea demasiado grande.

En el documento WO 03/090720 se describen comprimidos con alto contenido de la sustancia activa imatinib-mesilato para administración oral, aunque todos ellos se fabrican mediante granulación húmeda convencional. Según dicho documento, al parecer sólo mediante la granulación húmeda se puede conseguir, por una parte, la dureza y resistencia a la abrasión del comprimido y, por otra, la suficiente biodisponibilidad de la sustancia activa, de manera que se utiliza el imatinib-mesilato preferentemente en la forma cristalina beta.

Ahora se ha descubierto que es posible fabricar formas de administración sólidas, en especial comprimidos recubiertos y granulados, que contienen un compuesto de piridilpirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, preferentemente imatinib o una sal de imatinib farmacéuticamente aceptable, preferentemente imatinib-mesilato, tanto en la forma alfa como en la forma beta, preferentemente en la forma alfa, mediante la compresión de las sustancias de partida, es decir, de la sustancia activa junto con los aditivos, si antes de la compresión de las sustancias de partida como mínimo una de las sustancias de partida se granula en seco, preferentemente se densifica o compacta, preferentemente se densifica o compacta con rodillos, de manera que, en su caso, después del subsiguiente mezclado de todas las sustancias de partida se obtiene una mezcla capaz de fluir de todas las sustancias de partida. Para ello, antes de comprimir las sustancias de partida se puede granular en seco la sustancia activa sola, o la sustancia activa con uno de los aditivos, o bien la sustancia activa con varios de los aditivos o bien junto con todos los aditivos.

A partir de la mezcla de sustancias iniciales así obtenida se pueden fabricar comprimidos recubiertos con un contenido de sustancia activa del 25% al 80% en peso, los cuales poseen tanto una dureza suficiente, una resistencia a la abrasión suficiente y una suficiente biodisponibilidad de la sustancia activa, así como una suficiente estabilidad de almacenamiento, en especial, una suficiente estabilidad frente a la humedad. Esto se aplica, en especial, cuando se emplea imatinib-mesilato en la forma cristalina alfa.

La presente invención está definida en las reivindicaciones. En especial, la presente invención se refiere a un comprimido recubierto que consta de un núcleo de comprimido con una película de recubrimiento o un granulado, que contiene como sustancia activa un compuesto de piridilpirimidina o una sal aceptable de dicho compuesto, preferentemente imatinib-monometano-sulfonato, caracterizado porque (i) los núcleos de comprimido y los granulados se han fabricado mediante compresión de las sustancias de partida, es decir, mediante compresión de la mezcla de la sustancia activa junto con los aditivos y, antes de la compresión de las sustancias de partida, como mínimo una de las sustancias de partida ha sido granulada en seco, preferentemente compactada; (ii) los núcleos de comprimidos y núcleos de granulado contienen la sustancia activa en una cantidad del 25% al 80% en peso, respecto al peso total de los núcleos de

## ES 2 334 933 T3

comprimido o de los núcleos de granulado, junto con (iii), como mínimo, un agente de carga y ligante, así como, en su caso, otros aditivos.

5 Preferentemente, la distribución media de tamaños de grano de, como mínimo, el 80% de la cantidad de sustancia activa está entre 0,01 mm y 1,0 mm, preferentemente entre 0,05 mm y 1,0 mm.

10 En el marco de la presente invención, el término “comprimido recubierto” significa un núcleo de comprimido dotado de una película de recubrimiento. El término “granulado” significa aquí un granulado sin película o un núcleo de granulado dotado de una película de recubrimiento, preferentemente un granulado sin película.

15 Compresión de las sustancias de partida significa que todos los componentes de las sustancias de partida en la mezcla, subsiguientemente al granulado en seco según la invención, en su caso tamizados, se procesan para formar un comprimido o granulado.

20 Granulado en seco de las sustancias de partida significa que, como mínimo, una de las sustancias de partida se densifica, preferentemente se compacta o granula en seco, preferentemente se compacta o densifica con rodillos de manera tal que todas las sustancias de partida de la mixtura forman una mezcla capaz de fluir. Preferentemente, según la invención, se granula en seco como mínimo la sustancia activa junto con, como mínimo, uno de los aditivos, o bien la sustancia activa junto con varios aditivos seleccionados o junto con todos los aditivos.

25 Las piezas prensadas obtenidas con la granulación en seco o compactación (también llamadas costras o piezas compactadas) se parten para formar granos, en su caso, se tamizan, y se someten a un procesado ulterior para formar comprimidos o granulados. Con ello, sorprendentemente, se obtienen comprimidos y granulados con las propiedades requeridas de dureza, disgregación, velocidad de disolución y estabilidad de almacenamiento, en especial, también cuando se utiliza imatinib-mesilato en la forma cristalina alfa.

30 El granulado en seco o compactación son conocidos de por sí y se pueden realizar en un compactador de rodillos, por ejemplo, de la marca Gerteis<sup>®</sup>, Alexanderwerk<sup>®</sup> o Powtec<sup>®</sup>. Por lo general, estos aparatos granulan o compactan a presiones de 10 a 300 bares, preferentemente de 30 a 100 bares. Preferentemente, es suficiente una presión de aproximadamente 40 a 80 bares (equivalente a aproximadamente 2,8 a 5,5 KN/cm). Generalmente, la presión empleada para la compactación o densificación óptima depende del conjunto de aparatos utilizado y puede ser ajustada de forma óptima sin dificultades por un especialista, a fin de conseguir la mezcla capaz de fluir de los componentes, según la invención.

35 La presente invención también se refiere a mezclas de polvos, núcleos de comprimidos y granulados que no están dotados de una película de recubrimiento y que se utilizan como productos intermedios en la fabricación de los comprimidos recubiertos y granulados con película, según la invención. La presente invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de los comprimidos recubiertos y granulados con película, según la invención.

40 La presente invención se refiere, además, a la utilización de los comprimidos recubiertos y granulados, según la invención, como inhibidores de tirosina-quinasa y, en especial, en calidad de medicamentos para el tratamiento de la leucemia y otras indicaciones conocidas.

45 Los comprimidos recubiertos y granulados, según la invención, pueden tener cualquiera de las formas de comprimidos recubiertos o granulados de por sí conocidas. Es preferente la utilización en forma de comprimidos recubiertos.

50 Junto a la base libre del compuesto de piridilpirimidina, o sea, sin que el compuesto haya sido transformado previamente en una sal, los núcleos de comprimidos o granulados, según la invención, contienen como aditivos, preferentemente, un compuesto de reacción ácida farmacéuticamente aceptable, preferentemente un ácido, preferentemente un ácido carbonado orgánico o un ácido sulfonado orgánico, preferentemente ácido metansulfónico. Preferentemente, dichos núcleos contienen los compuestos de piridilpirimidina en forma de sales, preferentemente una sal orgánica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo la antes citada sal de mesilato.

55 Los núcleos de comprimidos o núcleos de granulados pueden dotarse, independientemente unos de otros, de una fina película de recubrimiento. De este modo, a partir de los núcleos de comprimidos se obtienen comprimidos recubiertos que poseen excelentes propiedades físicas. En caso de que se recubran con una película los núcleos de granulado, los granulados con película obtenidos, sin modificaciones, se pueden, por ejemplo, envasar en sobres o en cápsulas de gelatina dura, utilizarse directamente o comprimirse directamente para obtener comprimidos. En su caso, un comprimido con recubrimiento obtenido de esta manera se puede volver a recubrir con una película, pero generalmente no es necesario volver a recubrir el comprimido con una película. Para su compresión en comprimidos se utilizan, preferentemente, núcleos de granulados sin película de recubrimiento. Dichos granulados también se pueden utilizar directamente sin modificaciones, es decir, sin película, envasados en sobres o cápsulas de gelatina dura.

60 Los núcleos de comprimidos y núcleos de granulados se pueden recubrir con una película usando métodos de por sí conocidos, por ejemplo, en un equipo para recubrimiento (“coater”) o mediante el procedimiento de lecho fluidizado. Estos equipos de recubrimiento son, por ejemplo, los equipos de Glatt<sup>®</sup> o Manesti<sup>®</sup> que se pueden obtener comercialmente.

## ES 2 334 933 T3

Sorprendentemente, se ha observado que la forma cristalina alfa de la sustancia activa es especialmente adecuada para su utilización con el procedimiento según la invención.

5 Los núcleos de comprimidos y núcleos de granulados contienen la sustancia activa en una proporción del 25% al 80% en peso, preferentemente en una proporción del 30% al 80% en peso, preferentemente en una proporción del 40% al 75% en peso, preferentemente en una proporción del 50% al 70% en peso, respecto al peso total del núcleo de comprimido o del núcleo de granulado. La cantidad de sustancia activa por unidad de administración, por ejemplo en un comprimido recubierto, en un sobre o en una cápsula de gelatina dura, es de aproximadamente 50 mg a 1000 mg, preferentemente de 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 600 mg por unidad de administración.

10 Los núcleos de comprimido o núcleos de granulado contienen, como mínimo, un agente de carga y ligante. Un compuesto de esta clase (o una mezcla de tales compuestos) cumple en estado seco al mismo tiempo la función de un agente de carga y la función de un agente ligante. Estos compuestos, por su contenido de agua, habitualmente se denominan "secos". Así pues, el contenido de agua del agente de carga y ligante está, preferentemente, entre 0,5% y 10,0% en peso, preferentemente entre 0,5% y 5,0% en peso, respecto al peso total del agente de carga y ligante.

20 Preferentemente, los agentes de carga y ligantes adecuados se eligen del grupo que incluye los azúcares, alcoholes de azúcares, glucósidos polímeros y compuestos inorgánicos (sales). Los azúcares son, por ejemplo, sacarosa y lactosa, tal como monohidratos o en forma anhidra. Los alcoholes de azúcares son, por ejemplo, manitol (por ejemplo, Pearlitol<sup>®</sup>, por ejemplo, Pearlitol 400DC), xilitol, o sorbitol. Los glucósidos polímeros son, por ejemplo, maltodextrina, celulosa (microcristalina) y almidones de distinta procedencia, por ejemplo, almidón de maíz. Las sales adecuadas son, por ejemplo, fosfato hidrogenado de calcio (como dihidrato o anhidro), silicatos de calcio y carbonato sódico. Los agentes de carga y ligantes son, preferentemente, celulosa y almidón.

25 También son agentes de carga y ligantes adecuados los de por sí conocidos almidones modificados, la celulosa modificada, los alcoholes de azúcares modificados y la lactosa modificada, la gelatina (también como hidrolizado), la goma arábiga, el almidón gelatinizado y la povidona (hidroxipovidona). Las celulosas modificadas incluyen sobre todo la carboximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), la metilcelulosa y la propilcelulosa. Son preferentes la propilcelulosa (hipromelosa) y la povidona, en especial la hidroxipovidona.

30 Los citados agentes de carga y ligantes se utilizan, preferentemente, en concentraciones del 75% al 20% en peso, preferentemente del 70% al 20% en peso, preferentemente en una proporción del 60% al 25% en peso, y preferentemente en una proporción del 50% al 30% en peso, respecto al peso total del núcleo del comprimido o del núcleo de granulado, como complemento de la sustancia activa presente, de modo que la suma de la cantidad de sustancia activa y del agente de carga y ligante presente sea el 100%.

40 No obstante, es ventajoso que, en su caso, estén presentes aditivos adicionales, los que reducen correspondientemente la proporción del agente de carga y ligante. Así pues, los núcleos pueden contener aditivos adicionales. Dichos aditivos son, por ejemplo, desintegradores, reguladores de flujo, lubricantes y desmoldeantes. Es preferente la combinación de sustancia activa, agente de carga y ligante, y desintegrador. También es preferente la combinación de sustancia activa, agente de carga y ligante, desintegrador y regulador de flujo.

45 Son desintegradores adecuados, por ejemplo, la crospovidona y la croscarmelosa en forma de sales de calcio o sodio, los almidones y almidones modificados, por ejemplo, el almidón de maíz en forma pregelatinizada o como glicolato sódico, el silicato cálcico y la propilcelulosa poco sustituida (L-HPC). Son desintegradores preferentes la croscarmelosa sódica y el glicolato sódico de almidón. Estos desintegradores se añaden en cantidades del 0,5% al 10,0% en peso, preferentemente en cantidades del 0,5% al 5,0% en peso, respecto al peso total del núcleo de comprimido o núcleo de granulado.

50 Son reguladores de flujo adecuados, por ejemplo, el dióxido de silicio de alta dispersión, el dióxido de aluminio de alta dispersión, los silicatos de calcio y el talco. Sin embargo, son preferentes las composiciones que no contienen un regulador de flujo.

55 Son lubricantes y desmoldeantes adecuados el estearato de calcio, el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el estearilfumarato sódico, el talco, el benzoato sódico, los óxidos de polialquilenos, la leucina micronizada, el monoestearato de glicerina o el aceite de ricino hidratado. Son preferentes el estearato cálcico, el estearato magnésico y el estearil-fumarato sódico. Son preferentes, por ejemplo, las cantidades de 0,1% a 5% en peso, preferentemente de 0,5% a 3% en peso, respecto al peso total del núcleo de comprimido o núcleo de granulado. Los óxidos de polialquileno preferentes para su empleo como lubricantes y desmoldeantes son, por ejemplo, los óxidos de polietileno, óxidos de polipropileno, y óxidos de polietileno/polipropileno. Entre ellos, es preferente el polietilenglicol (por ejemplo, Macrogol<sup>®</sup> 6000).

65 Los núcleos de comprimidos y, en su caso, también los núcleos de granulado, están dotados de una película de recubrimiento. Esta película de recubrimiento contiene, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que incluye sustancias formadoras de película, por ejemplo, hidroxipropil-metilcelulosa (hipromelosa), propilcelulosa, metilcelulosa, polivinilalcohol, polimetacrilato y carragenato, pudiendo estar presentes, en su caso, otras sustancias auxiliares tales como plastificantes, lubricantes y colorantes. Son plastificantes preferentes el polietilenglicol (Macrogol<sup>®</sup>, por ejemplo, Macrogol 6000), el trietilcitrateo y la triacetina.

## ES 2 334 933 T3

La película de recubrimiento puede contener sustancias destinadas a mejorar la adherencia de la película, preferentemente lactosa y/o ácido esteárico, así como agentes separadores/antiadhesivos, preferentemente talco y/o monoestearato de glicerina, y colorantes (pigmentos). También se pueden utilizar mezclas "instantáneas" (premezclas) de estas sustancias auxiliares. Estas sustancias estabilizadoras se corresponden con el estado de la técnica y los especialistas las pueden utilizar sin dificultades en la presente invención.

El espesor del recubrimiento viene determinado por la cantidad de laca aplicada, de aproximadamente 1,0 a 5,0% en peso respecto al peso del núcleo del comprimido o, en su caso, del núcleo de granulado.

La distribución de tamaño de granos de la sustancia activa de, como mínimo, el 80% de la sustancia activa es de 0,01 mm a 1,0 mm, preferentemente de 0,1 mm a 0,8 mm, en especial, entre 0,1 mm a 0,6 mm.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de los comprimidos recubiertos, según la invención, y de los granulados según la invención, caracterizado porque (i) se fabrican los núcleos de comprimidos y los granulados mediante compresión de las sustancias de partida, es decir, mediante la compresión de la sustancia activa en una mezcla junto con los aditivos, y antes de la compresión de las sustancias de partida se granula en seco, preferentemente se densifica o compacta, como mínimo, una de las sustancias de partida y, en su caso, se recubren los núcleos de comprimidos y granulados con una película de recubrimiento, de manera que (a) las sustancias de partida contienen en la mezcla la sustancia activa y, como mínimo, un compuesto que actúa como agente de carga y ligante, así como, en su caso, aditivos adicionales y (b) la sustancia activa está presente en una proporción del 25% al 80% en peso respecto al peso total de las sustancias de partida.

Preferentemente, la distribución media de tamaños de grano de, como mínimo, el 80% de la cantidad de sustancia activa está entre 0,01 mm y 1,0 mm, preferentemente entre 0,05 mm y 1,0 mm.

Es preferente el procedimiento en el que se granula en seco o se compacta mediante rodillos. Preferentemente, según la invención, se granula en seco como mínimo la sustancia activa junto con, como mínimo, uno de los aditivos, o bien la sustancia activa junto con varios aditivos seleccionados o junto con todos los aditivos. Preferentemente, se granula en seco con un compactador de rodillos a presiones de 10 a 300 bares, preferentemente de 30 a 100 bares, preferentemente a una presión de aproximadamente 40 a 80 bares.

Los siguientes ejemplos explican la invención.

### Ejemplo 1

#### *Formación directa de comprimidos*

Los componentes, según las siguientes Tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 (designados como componentes de granulado y mezcla final o mezcla de polvos), se mezclan de forma de por sí conocida en una mezcladora de caída libre de la marca Zancaetta® y la mezcla seca se comprime con una prensa de la marca Fette® a una presión de 5,0 a 20 KN (Kilo-Newton), a temperatura ambiente, para formar los núcleos de comprimidos o los núcleos de granulados. Seguidamente, los núcleos de comprimidos obtenidos se recubren, según el ejemplo 3, en un aparato de aplicación de película de la empresa Glatt.

### Ejemplo 2

#### *Compactación*

La sustancia activa sola, o la sustancia activa junto con el agente de carga y ligante, se compacta mediante un compactador de rodillos o una prensa de comprimidos, a una presión de aproximadamente 5 KN/cm (equivalente a aproximadamente 70 bares). El producto compactado se desmenuza, se tamiza con un tamiz Frewitt® y se mezcla con las demás sustancias auxiliares, es decir, los componentes de la mezcla final, según las Tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. La mezcla seca obtenida se comprime con una prensa de comprimidos para formar núcleos de comprimidos o núcleos de granulados, de forma análoga a la del ejemplo 1.

### Ejemplo 3

#### *Aplicación de película a los núcleos de comprimidos*

Los núcleos de comprimidos y núcleos de granulados obtenidos según los ejemplos 1 y 2 se recubren en un Glatt® Coater con una suspensión acuosa o solución de los componentes formadores de película, según las Tablas 1 a 7.

# ES 2 334 933 T3

## TABLA 1

| No.                                                       | Componentes                                     | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
|                                                           | Granulado                                       |                             |                |
| 1                                                         | Imatinib-mesilato*                              | 119,500                     | 61,3           |
| 2                                                         | Celulosa microcristalina                        | 25,000                      | 12,8           |
| 4                                                         | Crospovidona                                    | 20,000                      | 10,3           |
| 3                                                         | Hipromelosa<br>(hidroxipropil-<br>metilcelulosa | 2,500                       | 1,3            |
|                                                           | Mezcla final                                    |                             | 0,0            |
| 2                                                         | Celulosa microcristalina                        | 11,100                      | 5,7            |
| 4a                                                        | Crospovidona                                    | 8,000                       | 4,1            |
| 6                                                         | Estearato de magnesio                           | 1,400                       | 0,7            |
|                                                           | Película de recubrimiento                       |                             |                |
| 7                                                         | Opadry                                          | 7,500                       | 3,8            |
|                                                           | Peso total                                      | 195,000                     | 100,0          |
| * significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa |                                                 |                             |                |

## TABLA 2

| No.                                                       | Componentes                              | Composición por unidad (mg) | Cantidad (%) |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|--------------|
|                                                           | Granulado                                |                             |              |
| 1                                                         | Imatinib-mesilato*                       | 119,500                     | 61,3         |
| 2                                                         | Celulosa microcristalina                 | 25,000                      | 12,8         |
| 3                                                         | Povidona                                 | 2,500                       | 1,3          |
| 4                                                         | Crospovidona                             | 20,000                      | 10,3         |
|                                                           | Mezcla final                             |                             | 0,0          |
| 2                                                         | Celulosa microcristalina                 | 9,850                       | 5,1          |
| 4a                                                        | Crospovidona                             | 8,000                       | 4,1          |
| 5                                                         | Dióxido de silicio de<br>alta dispersión | 1,250                       | 0,6          |
| 6                                                         | Estearato de magnesio                    | 1,400                       | 0,7          |
|                                                           | Película de recubrimiento                |                             |              |
| 7                                                         | Opadry                                   | 7,500                       | 3,8          |
|                                                           | Peso total                               | 195,000                     | 100,0        |
| * significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa |                                          |                             |              |

# ES 2 334 933 T3

## TABLA 3

| No.                                                       | Componentes                                 | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
|                                                           | Granulado                                   |                             |                |
| 1                                                         | Imatinib-mesilato*                          | 119,500                     | 61,3           |
| 2                                                         | Silicato cálcico                            | 25,000                      | 12,8           |
| 3                                                         | Hipromelosa<br>(hidroxipropilmetilcelulosa) | 2,500                       | 1,3            |
|                                                           | Mezcla final:                               |                             | 0,0            |
| 4                                                         | Talco                                       | 9,850                       | 5,1            |
| 5                                                         | Crospovidona                                | 28,000                      | 14,4           |
| 6                                                         | Dióxido de silicio de alta dispersión       | 1,250                       | 0,8            |
| 7                                                         | Estearato de magnesio                       | 1,400                       | 0,7            |
|                                                           | Película de recubrimiento                   |                             |                |
| 8                                                         | Opadry                                      | 7,500                       | 3,8            |
|                                                           | Peso total                                  | 195,000                     | 100,0          |
| * significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa |                                             |                             |                |

## TABLA 4

| No.                                                       | Componentes                           | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------|
|                                                           | Granulado                             |                             |                |
| 1                                                         | Imatinib-mesilato*                    | 119,500                     | 61,3           |
| 2                                                         | Almidón de maíz                       | 25,000                      | 12,8           |
| 3                                                         | Povidona                              | 2,500                       | 1,3            |
|                                                           | Mezcla final                          |                             |                |
| 2a                                                        | Almidón de maíz                       | 9,850                       | 5,1            |
| 4                                                         | Crospovidona                          | 28,000                      | 14,4           |
| 5                                                         | Dióxido de silicio de alta dispersión | 1,250                       | 0,6            |
| 6                                                         | Estearato de magnesio                 | 1,400                       | 0,7            |
|                                                           | Película de recubrimiento             |                             |                |
| 7                                                         | Opadry                                | 7,500                       | 3,8            |
|                                                           | Peso total                            | 195,000                     | 100,0          |
| * significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa |                                       |                             |                |

# ES 2 334 933 T3

## TABLA 5

| No. | Componentes               | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----|---------------------------|-----------------------------|----------------|
|     | Granulado                 |                             |                |
| 1   | Imatinib-mesilato*        | 119,500                     | 61,3           |
| 2   | Celulosa microcristalina  | 25,000                      | 12,8           |
| 3   | Povidona                  | 2,500                       | 1,3            |
|     | Mezcla final              |                             |                |
| 2a  | Celulosa microcristalina  | 9,850                       | 5,1            |
| 4   | Crospovidona              | 28,000                      | 14,4           |
| 5   | Silicio coloidal anhidro  | 1,250                       | 0,6            |
| 6   | Estearato de calcio       | 1,400                       | 0,7            |
|     | Película de recubrimiento |                             |                |
| 7   | Coating (según ejemplo 3) | 7,500                       | 3,8            |
|     | Peso total                | 195,000                     | 100,0          |

\* significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa

## TABLA 6

| No. | Componentes                                      | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----|--------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
|     | Granulado                                        |                             |                |
| 1   | Imatinib-mesilato*                               | 119,500                     | 61,3           |
| 2   | Celulosa microcristalina                         | 25,000                      | 12,8           |
| 3   | Hipromelosa<br>(hidroxipropil-<br>metilcelulosa) | 2,500                       | 1,3            |
|     | Mezcla final (Final<br>blend)                    |                             |                |
| 2   | Celulosa microcristalina                         | 9,850                       | 5,1            |
| 4   | Crospovidona                                     | 28,000                      | 14,4           |
| 5   | Silicio coloidal anhidro                         | 1,250                       | 0,6            |
| 6   | Estearilfumarato de sodio                        | 1,400                       | 0,7            |
|     | Película de recubrimiento                        |                             |                |
| 7   | Opadry                                           | 7,500                       | 3,8            |
|     | Peso total                                       | 195,000                     | 100,0          |

\* significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa

# ES 2 334 933 T3

TABLA 7

| No. | Componentes                           | Composición por unidad (mg) | Proporción (%) |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------|----------------|
|     | Granulado                             |                             |                |
| 1   | Imatinib-mesilato*                    | 119,500                     | 61,3           |
| 2   | Celulosa microcristalina              | 35,000                      | 17,9           |
| 3   | Crospovidona                          | 30,000                      | 15,4           |
|     | Mezcla final                          |                             |                |
| 4   | Dióxido de silicio de alta dispersión | 1,0                         | 0,5            |
| 5   | Estearato de magnesio                 | 2,0                         | 1,0            |
|     | Película de recubrimiento             |                             |                |
| 6   | Opadry                                | 7,500                       | 3,8            |
|     | Peso total                            | 195,000                     | 100,0          |

\* significa forma alfa o beta, preferentemente forma alfa

## Ejemplo 4

### *Formación directa de comprimidos*

Se mezclan durante 10 minutos con una mezcladora Turbula, en una cuba de acero inoxidable, 717 g de imatinib-mesilato (en forma alfa o beta), 201,6 g de MCC (Avicel® PH 200), 168 g de crospovidona (Plasdone® XL), 22,5 g de talco y 7,5 g de dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200), se tamiza con un tamiz de 1,4 mm y se vuelve a mezclar durante otros 10 minutos. A la mezcla seca se añaden 8,4 g de estearato de magnesio y se mezcla durante otros 3 minutos. Seguidamente, sobre una prensa rotativa de comprimidos (Korsch® XL100) con una presión de 5 a 25 KN, se forman comprimidos con un núcleo de comprimido de 187,5 mg y posteriormente se recubren de una película en un Coater (Glatt) con una suspensión acuosa de laca Opadry®.

## Ejemplo 5

### *Compactación*

Se mezclan durante 10 minutos con una mezcladora Turbula, en una cuba de acero inoxidable, 717 g de imatinib-mesilato (modificación alfa), 74,1 g de MCC (Avicel® PH 100) y 100 g de crospovidona (Plasdone® XL). La mezcla de polvos se compacta mediante un compactador de rodillos (Powtec® RC 100x30) a una presión de aproximadamente 3,5 KN/cm (equivalente a aproximadamente 50 bares) para formar una costra, la cual se desmenuza mediante un tamiz Frewitt sobre un tamiz de 1,4 mm. El granulado obtenido se coloca en una cuba de acero inoxidable y se mezcla durante 10 minutos con una mezcladora Turbula junto con 150 g de MCC (Avicel® PH 200), 68 g de crospovidona (Plasdone® XL) y 7,5 g de dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200), seguidamente se añaden 8,4 g de estearato de magnesio y se mezcla durante otros 3 minutos. Seguidamente, sobre una prensa rotativa de comprimidos (Korsch® XL100) con una presión de 0,5 a 15 KN/cm, se forman comprimidos con un peso de 187,5 mg. Los núcleos obtenidos se recubren seguidamente en un Coater (Glatt®) con una suspensión acuosa de laca (Opadry®).

## Ejemplo 6

### *Compactación*

Se mezclan durante 10 minutos con una mezcladora Turbula, en una cuba de acero inoxidable, 239 g de imatinib-mesilato (modificación alfa), 70 g de MCC (Avicel® PH 101) y 60 g de crospovidona (Plasdone® XL). La mezcla de polvos con un volumen aparente de 226 ml se compacta mediante un compactador de rodillos (Powtec® RC 100x30), con los ajustes indicados en la Tabla 8, para formar una costra, la cual se desmenuza mediante un tamiz Frewitt sobre un tamiz de 0,8 mm. La fracción fina (< 0,3 mm) se vuelve a compactar a una presión de aproximadamente 3,5

## ES 2 334 933 T3

KN/cm (equivalente a 50 bares). El granulado obtenido con un volumen aparente de 168 a 174 ml se coloca junto con 2,0 g de dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200) en una cuba de acero inoxidable y se mezcla durante 10 minutos con una mezcladora Turbula, seguidamente se añaden 4,0 g de estearato de magnesio y se vuelve a mezclar durante otros 3 minutos. Seguidamente, en una prensa rotativa de comprimidos (Fette® P1) con una presión de 0,5 a 15 KN, se forman comprimidos con un peso de 187,5 mg. Los núcleos obtenidos se recubren seguidamente en un Coater (Glatt®) con una suspensión acuosa de laca (Opadry®). Los comprimidos recubiertos curvados obtenidos tienen las siguientes características: Diámetro 9 mm, altura 3,5 mm, dureza media 98 N (entre 80 N y 108 N), con un tiempo de disgregación de 6,00 a 7,40 minutos y una liberación de  $\geq 90\%$  tras 30 minutos (900 ml, HCl 0,1N, paletas, 50 rpm, aparato 2 según USP).

TABLA 8

| No. | Parámetro                         | Valor ajustado |
|-----|-----------------------------------|----------------|
| 1   | Régimen de los rodillos           | 4 rpm          |
| 2   | Régimen del husillo transportador | 24 rpm         |
| 3   | Presión de rodillos               | 3,5 KN/cm      |
| 4   | Ancho de malla de tamiz           | 0,8 mm         |

### Ejemplo 7

#### 35 *Compactación, comprimido de imatinib recubierto, de 400 mg*

Según las condiciones indicadas en el ejemplo 6, se mezclan y compactan 956 g de imatinib-mesilato (modificación alfa) molido, 280 g de MCC (Avicel® PH 101) y 240 g de crospovidona (Plasdone® XL). El granulado seco obtenido se mezcla con 8,0 g de dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200), seguidamente se añaden 16,0 g de estearato de magnesio y con la mezcla obtenida se forman comprimidos. Los comprimidos recubiertos obtenidos tienen las siguientes características: Peso 750 mg (corresponde a 400 mg de base imatinib), comprimidos curvados oblongos, longitud 18 mm, anchura 7,5 mm, altura 7,2 mm, dureza media 120 N. Seguidamente se recubren los comprimidos con una laca Opadry®.

## ES 2 334 933 T3

### REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de comprimidos recubiertos, que constan de un núcleo de comprimido con una película de recubrimiento o de un granulado, que contienen como principio activo monometansulfonato de imatinib en forma cristalina alfa, en el que los núcleos de comprimido y los granulados se fabrican por compresión de las sustancias de partida y dichas sustancias de partida contienen en la mezcla la sustancia activa y, como mínimo, un compuesto que actúa como agente de carga y ligante, así como, en su caso, otros aditivos, **caracterizado** porque, antes de comprimir las sustancias de partida, se densifica y/o compacta, como mínimo, la sustancia activa, preferentemente se densifica y/o compacta, como mínimo, la sustancia activa junto con uno de los aditivos, y los núcleos obtenidos y, en su caso, los granulados, se cubren con una película de recubrimiento, de modo que los núcleos de comprimidos y los núcleos de granulados fabricados de esta manera contienen la sustancia activa en una proporción del 25% al 80% en peso, respecto al peso total de los núcleos de comprimidos o de los núcleos de granulados.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la distribución media de tamaños de grano de, como mínimo, el 80% de la cantidad de sustancia activa está entre 0,01 mm y 1,0 mm, preferentemente entre 0,05 mm y 1,0 mm.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se compacta y/o densifica con rodillos.
4. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque, antes de comprimir las sustancias de partida para formar núcleos de comprimidos o granulados, se densifica y/o compacta, como mínimo, la sustancia activa junto con varios aditivos seleccionados o junto con todos los aditivos.
5. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la densificación y/o compactación se realiza en un compactador de rodillos, preferentemente con una presión entre 10 y 300 bares, preferentemente en el intervalo de 30 a 100 bares, y preferentemente en el intervalo de presiones de aproximadamente 40 a 80 bares (que corresponde a 3,5 KN/cm hasta aproximadamente 5,5 KN/cm).
6. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el núcleo de comprimido o el núcleo de granulado contiene la sustancia activa en una proporción del 30% al 80% en peso, preferentemente en una proporción del 40% al 75% en peso, y preferentemente en una proporción del 50% al 70% en peso, respecto al peso total del núcleo de comprimido o del núcleo de granulado.
7. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el comprimido recubierto constituye una unidad de dosis y el granulado está envasado como unidad de dosis en un sobre o cápsula de gelatina dura, y la cantidad de sustancia activa por unidad de dosis es de aproximadamente 50 mg a 1000 mg, preferentemente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 600 mg.
8. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el contenido de agua del agente de carga y ligante está entre 0,5% y 10,0% en peso, preferentemente entre 0,5% y 5,0% en peso, respecto al peso total del agente de carga y ligante.
9. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el agente de carga y ligante se elige del grupo que incluye los azúcares, preferentemente sacarosa y/o lactosa, como monohidrato o en forma anhidra, alcoholes de azúcares, preferentemente manitol, xilitol y/o sorbitol, glucósidos polímeros, preferentemente maltodextrina, celulosa microcristalina y/o almidones de diversa procedencia, preferentemente almidón de maíz, y/o sales inorgánicas, preferentemente fosfato hidrogenado de calcio como dihidrato o en forma anhidra, silicatos de calcio y/o carbonato de sodio, preferentemente silicato cálcico, celulosa y/o almidón.
10. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el agente de carga y ligante se selecciona del grupo que incluye almidones modificados de por sí conocidos, celulosa modificada, preferentemente carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y/o propilcelulosa, (hipromelosa), azúcar modificado, alcoholes de azúcares modificados y lactosa modificada, gelatinas, goma arábiga, almidón gelatinizado, y/o povidonas, preferentemente hidroxipovidona.
11. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el agente de carga y ligante está presente, complementando la sustancia activa presente, en una concentración del 75% al 20% en peso, preferentemente del 70% al 20% en peso, preferentemente del 60% al 25% en peso, y preferentemente del 50% al 30% en peso, respecto al peso total del núcleo de comprimido o del núcleo de granulado, de manera que la suma de las proporciones de sustancia activa y de agente de carga y ligante completa el 100%.
12. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque su núcleo de comprimido o núcleo de granulado contiene otros aditivos, preferentemente elegidos del grupo que incluye desintegradores, reguladores de flujo, lubricantes y desmoldeantes, preferentemente una combinación de sustancia activa, agente de carga y ligante y desintegrador, preferentemente una combinación de sustancia activa, agente de carga y ligante, desintegrador y regulador de flujo.

## ES 2 334 933 T3

5 13. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la película de recubrimiento contiene, como mínimo, un compuesto elegido del grupo que incluye las sustancias formadoras de películas, preferentemente hidroxipropil-metilcelulosa, propilcelulosa, metilcelulosa, polivinilalcohol, polimetacrilato y carragenato, de manera que, en su caso, están presentes otras sustancias auxiliares tales como plastificantes, lubricantes y colorantes.

10 14. Comprimido recubierto o granulado, fabricado según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la distribución media de tamaños de grano de, como mínimo, el 80% de la sustancia activa está entre 0,05 mm y 1,0 mm, preferentemente entre 0,1 mm y 0,8 mm, y en especial entre 0,1 mm y 0,6 mm.

15 15. Núcleos de comprimido, según una de las reivindicaciones 6 a 14, dotados de una película de recubrimiento, que constituyen productos intermedios para la fabricación de comprimidos recubiertos, según una de las reivindicaciones 1 a 5.

16. Núcleos de granulado, según la reivindicación 15, envasados en sobres o cápsulas de gelatina.

17. Comprimidos recubiertos, fabricados mediante compresión a partir de un granulado obtenido según una de las reivindicaciones 1 a 5.

20 18. Utilización de monometansulfonato de imatinib en forma cristalina alfa para la fabricación de comprimidos recubiertos y granulados, según una de las reivindicaciones 1 a 5, como inhibidor de tirosin-quinasa, y como medicamento para el tratamiento de la leucemia y otras indicaciones de por sí conocidas.

25

30

35

40

45

50

55

60

65