



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 457**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03722519 .0**

86 Fecha de presentación : **22.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1501485**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Tableta con alta carga de fármaco.**

30 Prioridad: **23.04.2002 GB 0209265**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Luftensteiner, Christian-Peter;**
Bianchi, Jean-Claude;
Ogorka, Jörg y
Kalb, Oskar

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

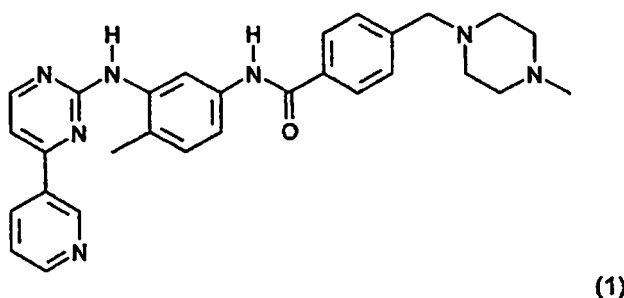
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Tableta con alta carga de fármaco.

La presente invención se refiere a tabletas farmacéuticas que comprenden 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]-benzamida o sus sales farmacéuticamente aceptables y se denomina posteriormente en la presente memoria Compuesto I.

El Compuesto I tiene la fórmula (1)



Base libre de Compuesto I y sus sales aceptables se describen en la solicitud de Patente Europea 0564409. El mesilato del Compuesto I y las formas cristalinas alfa y beta del mesilato del Compuesto I se describen en la solicitud de Patente Internacional WO 99/03854.

Típicamente, las dosificaciones diarias prescritas de mesilato del Compuesto I para el tratamiento de la leucemia son altas, por ejemplo 400-800 mg en adultos. Así, existe una necesidad de una forma de dosificación oral que sea cómoda de administrar y proporcione una cantidad de dosificación diaria de Compuesto I.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una tableta con alta carga de fármaco que comprende una cantidad eficaz de Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad de aproximadamente 30% a 80%, por ejemplo de al menos aproximadamente 35, 40, 45, 50 ó 55% a aproximadamente, por ejemplo, 60, 65, 70, 75 u 80%, preferiblemente más de 55%. En particular, la cantidad de Compuesto I puede variar de 45 a 80%, por ejemplo de 50 a 70% en peso basado en el peso total de la tableta.

El Compuesto I puede estar en forma de base libre o de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la forma del monomesilato. El resto activo corresponde al Compuesto I en forma de base libre. Por ejemplo, 119,5 mg de sal de mesilato del Compuesto I corresponden a 100 mg de resto activo de base libre de Compuesto I.

La presente invención también proporciona una tableta que comprende

- (a) una cantidad farmacológicamente eficaz de Compuesto I, y
- (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de tabletas, en donde que la cantidad de Compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable, calculada como el porcentaje del contenido en peso del resto activo basado en el total de la tableta, es de aproximadamente 30% a 80%, por ejemplo de al menos aproximadamente 35, 40, 45, 50 o 55% a aproximadamente, por ejemplo, 60, 65, 70, 75 u 80%, preferiblemente más de 55%. En particular, la cantidad de Compuesto I puede variar de 45 a 80%, por ejemplo de 50 a 70% en peso del resto activo basado en el peso total de la tableta.

En un aspecto, la presente invención proporciona una tableta en la que el Compuesto I está en forma cristalina.

En un aspecto adicional de la invención, se usa la sal de monomesilato del Compuesto I.

En una modalidad preferida de la invención, la sal de monomesilato del Compuesto I está en forma cristalina, por ejemplo la forma cristalina alfa o beta, lo más preferiblemente, la sal de monomesilato del Compuesto I está en la forma cristalina beta. Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las tabletas, por ejemplo los usados convencionalmente, por ejemplo (1.1) al menos un aglutinante, por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, (1.2) al menos un desintegrante, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo Crospovidone®, (1.3) al menos un deslizante, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, (1.4) al menos un lubricante, por ejemplo estearato magnésico y/o (1.5) un revestimiento básico. En la tableta de acuerdo con la presente invención, se usa celulosa microcristalina como un aglutinante.

Se hace referencia a la bibliografía extensiva sobre la materia para estos y otros excipientes y procedimientos mencionados en la presente memoria, véanse, en particular, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete, editado por H.P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones previas que se incorporan en la presente memoria mediante referencia.

Los aglutinantes (1.1) incluyen, pero no se restringen a, almidones, por ejemplo almidón de patata, trigo o maíz; celulosa microcristalina, por ejemplo productos tales como Avicel®, Filtrak®, Heweten® o Pharmacel®; hidroxipropilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa Type 2910 USP, hipromelosa y polivinilpirrolidona, por ejemplo, Povidone® K30 de BASF. Preferiblemente, se usa hidroxipropilmetilcelulosa Type 2910 USP.

Desintegrantes (1.2) adecuados de acuerdo con la invención incluyen, pero no se restringen a, almidón de maíz; CMC-Ca; CMC-Na; celulosa microcristalina; PVP reticulada, por ejemplo como la conocida y disponible comercialmente bajo los nombres comerciales Crospovidone®, Polyplasdone®, disponibles comercialmente de the ISP company, o Kollidon® XL; ácido algínico; alginato sódico; y goma guar. Preferiblemente, se usa PVP reticulada, por ejemplo Crospovidone®.

Como deslizantes (1.3), pueden usarse uno o más de los siguientes: sílice; sílice coloidal, por ejemplo sílice coloidal anhídrido, por ejemplo Aerosil® 200, trisilicato magnésico, celulosa en polvo, almidón y talco. Preferiblemente, se usan sílice coloidal anhídrido o/y dióxido de silicio coloidal.

Como lubricantes (1.4) pueden usarse uno o más de los siguientes estearato de Mg, Al o Ca, PEG 4000-8000 y/o talco. Preferiblemente, se usa estearato magnésico.

Uno o más de estos excipientes pueden seleccionarse y usarse teniendo en cuenta las propiedades deseadas particulares de la tableta mediante experimentación habitual.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad de aglutinante (1.1) puede variar dentro de un intervalo de aproximadamente 1 a 40%, preferiblemente de 1 a 30%, en particular de 1 a 25% en peso basado en el peso total de la tableta.

La cantidad de desintegrante (1.2) puede variar dentro de un intervalo de 5 a 40%, por ejemplo de 10 a 35% en peso basado en el peso total de la tableta.

La cantidad de deslizante (1.3) puede variar dentro de intervalos de 0,1 a 10%, en particular de 0,1 a 5%, por ejemplo de 0,5 a 3% en peso basado en el peso total de la tableta o de 2 a 40% en peso basado en el peso total de la tableta.

La cantidad de lubricante (1.4) puede variar dentro de un intervalo de 0,1 a 5%, por ejemplo de 0,5 a 2% en peso basado en el peso total de la tableta.

La cantidad de revestimiento básico (1.5) puede variar de 1 a 10%, preferiblemente de 1,5 a 5% en peso basado en el peso total de la tableta.

Se apreciará que cualquier excipiente dado puede servir para más de una función, por ejemplo, como desintegrante, aglutinante, deslizante y/o lubricante.

En un aspecto preferido de la invención, la tableta comprende los siguientes excipientes, uno o más aglutinantes en una cantidad total de aproximadamente 1% a 25% en peso basado en el peso total de la tableta, uno o más desintegrantes en una cantidad total de aproximadamente 10% a 35% en peso basado en el peso total de la tableta, uno o más deslizantes en una cantidad total de aproximadamente 0,5% a 3% en peso basado en el peso total de la tableta y/o uno o más lubricantes en una cantidad total de aproximadamente 0,5% a 2% en peso basado en el peso total de la tableta.

Las cantidades absolutas de cada excipiente y las cantidades con relación a otros excipientes dependen de forma similar de las propiedades deseadas de la tableta y también pueden elegirse mediante experimentación habitual. Por ejemplo, la tableta puede elegirse para exhibir liberación acelerada y/o retardada de Compuesto I con o sin control cuantitativo de la liberación de agente activo.

Preferiblemente, la tableta se elige para exhibir liberación inmediata del Compuesto I, por ejemplo, la forma cristalina beta de la sal de monomesilato del Compuesto I.

Los presentes inventores han encontrado dificultades en la producción de tabletas de Compuesto I debido a los altos valores de friabilidad y la escasa resistencia a la abrasión. Además, la flexibilidad en la cantidad de excipientes, por ejemplo desintegrantes, está limitada debido a la alta carga de fármaco del producto. Así, todavía existe una necesidad de formas de dosificación de Compuesto I comercialmente aceptables para administración oral con comodidad y aceptación buenas del paciente.

De acuerdo con la presente invención se ha encontrado ahora inesperadamente que pueden obtenerse tabletas galénicas estables y cómodas que comprenden Compuesto I. Los presentes solicitantes han encontrado que pueden obtenerse formas de dosificación sólidas orales farmacéuticamente aceptables en forma de tabletas, que son particularmente cómodas de administrar y estables, mediante la preparación de tabletas por métodos de compresión. Más específicamente las tabletas de la invención pueden prepararse mediante granulación, preferiblemente granulación en húmedo, seguida por métodos de compresión. El Compuesto I, especialmente la sal de mesilato, exhibe gran tamaño de partícula, por ejemplo, teniendo 60% del material de partida de Compuesto I un tamaño de partícula mayor o igual a 100 μm , por ejemplo, 90% de las partículas son menores o iguales a 420 μm . El procedimiento de granulación en húmedo se realiza habitualmente con un material de partida de un tamaño de partícula inferior a 100 μm .

Es característico de la tableta de acuerdo con la invención que contenga un alto contenido de Compuesto I dada la cantidad relativamente pequeña de excipientes. Esto permite la producción de tabletas físicamente pequeñas. La cantidad total de excipientes en una dosificación unitaria dada puede ser aproximadamente 70% en peso o menos basado en el peso total de la tableta, más particularmente aproximadamente 50% o menos. Preferiblemente, el contenido de excipientes está en el intervalo de aproximadamente 30 a 55%, más particularmente de 35 a 50% en peso basado en el peso total de la tableta.

Las tabletas de acuerdo con la invención proporcionan sorprendentemente la administración de Compuesto I en un tamaño menor del que hasta ahora era posible para una dosis unitaria dada de Compuesto I. Las tabletas de la invención son, a pesar de la alta carga de fármaco, pequeñas y, por lo tanto, cómodas de administrar. Esto conduce a una mejor aceptación por el paciente.

En otra modalidad esta invención proporciona una tableta que comprende de 50 mg a 600 mg de Compuesto I, por ejemplo de 100 mg a aproximadamente 400 mg. Lo más preferiblemente, las tabletas de acuerdo con la invención son tabletas que contienen 100 mg y/o tabletas que contienen 400 mg de Compuesto I.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona tabletas que contienen una cantidad de mesilato del Compuesto I, por ejemplo la forma cristalina alfa de mesilato del Compuesto I y/o la forma cristalina beta de mesilato del Compuesto I, igual a 100 mg y/o 400 mg de base libre de Compuesto I. Lo más preferiblemente, la forma de mesilato del Compuesto I usada para la tableta de acuerdo con la invención es la forma cristalina beta.

De acuerdo con la invención, el procedimiento para la preparación de las tabletas consiste en formar una fase interna, mezclarla junto con una fase externa, comprimir la mezcla obtenida y opcionalmente revestir la tableta.

La fase interna comprende Compuesto I. Preferiblemente, la fase interna comprende Compuesto I y uno o más excipientes, más preferiblemente uno o más aglutinantes y lo más preferiblemente la cantidad de uno o más aglutinantes en la fase interna está variando de aproximadamente 1 a 30%, preferiblemente de 1 a 20% y más preferiblemente de 1 a 15%. Los aglutinantes de la fase interna de acuerdo con la invención son preferiblemente celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa. La cantidad de celulosa microcristalina en la fase interna puede variar de aproximadamente 10 a 29%, en particular de 12 a 14% en peso basado en el peso total de la tableta. La cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la fase interna puede variar de 1 a 5%, preferiblemente de 1 a 2% en peso basado en el peso total de la tableta. El Compuesto I y los excipientes farmacéuticamente aceptables de la fase interna se mezclan entre sí con agua y la mezcla se procesa para la granulación, por ejemplo usando un granulador de alto cizallamiento en húmedo para formar los granulados húmedos. Los granulados húmedos pueden a continuación secarse, por ejemplo usando un secador de lecho fluido.

La presente invención trata de un procedimiento para la preparación de tabletas que comprenden una fase externa. La fase externa consiste en una mezcla de la fase interna con uno o más excipientes. La fase interna y uno o más excipientes de la fase externa se mezclan entre sí usando, por ejemplo, un mezclador de difusión. Preferiblemente, se añaden uno o más aglutinantes. Lo más preferiblemente, se añade celulosa microcristalina. Aún más preferiblemente, se añade celulosa microcristalina en el intervalo de 1 a 10% en peso basado en el peso total de la tableta. En una modalidad preferida de la invención, en la fase externa, la cantidad de celulosa microcristalina es de alrededor de 5% en peso basado en el peso total de la tableta. La fase externa de acuerdo con la invención también puede contener uno o más desintegrantes, lo más preferiblemente Crospovidone®. En una modalidad preferida, la cantidad de desintegrante en la fase externa está variando de aproximadamente 10 a 30%, preferiblemente de 12 a 25%, lo más preferiblemente aproximadamente 15%.

En un aspecto particular de la invención, uno o más deslizantes se incorporan en la fase externa.

De acuerdo con la invención, uno o más lubricantes se incorporan en la fase externa.

En un aspecto adicional de la invención, las tabletas forman mediante la compresión de la mezcla de las fases interna y externa usando, por ejemplo, una prensa para tabletas.

Opcionalmente, las tabletas pueden revestirse, preferiblemente como se describe posteriormente en la presente memoria.

ES 2 290 457 T3

En una modalidad de la invención, el procedimiento para la preparación de una tableta comprende

(a) formar una fase interna que comprende

(i) mezclar el Compuesto I junto con excipientes farmacéuticamente aceptables,

(ii) granular en húmedo,

(b) formar una fase externa que comprende

(iii) añadir excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la fase interna y mezclar,

(c) formar la tableta

(iv) comprimiendo la mezcla obtenida en la etapa (iii) y, opcionalmente,

(d) revestir.

Más específicamente, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende:

(i) mezclar el Compuesto I y excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo uno o más aglutinantes, por ejemplo celulosa microcristalina, en un mezclador de alto cizallamiento;

(ii) añadir agua, someter la mezcla a humedecimiento/amasado, por ejemplo en un mezclador de alto cizallamiento, tamizar usando un molino tamizador con un propulsor giratorio, y secar, por ejemplo en un secador de lecho fluidizado;

(iii) añadir excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo excipientes tamizados, tales como uno o más desintegrantes, por ejemplo Crospovidone®, uno o más aglutinantes, por ejemplo celulosa microcristalina, uno o más deslizantes, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, y mezclar, por ejemplo en un mezclador de difusión;

(iv) añadir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como uno o más lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, tamizar, por ejemplo tamizar a mano, por ejemplo a 900 μm , y mezclar, por ejemplo en un mezclador de difusión;

(v) formar como tabletas la mezcla obtenida en la etapa (iv) mediante compresión, por ejemplo en una prensa para tabletas convencional, por ejemplo en una máquina de formación de tabletas excéntrica EK-0 Korsch o una máquina para formación de tabletas giratoria, preferiblemente una máquina giratoria, y

(vi) revestir, por ejemplo en una revestidora de cuba, por ejemplo Glatt, Accela.

Por “núcleo” se entiende la fase de granulado (etapas (i) y (ii)) que incluye el Compuesto I de fármaco activo y la fase externa que consiste en los excipientes.

Por “peso total de la tableta” se entiende el peso de una tableta que es las fases interna y externa y el revestimiento (si existe).

De acuerdo con la invención, el procedimiento de revestimiento puede realizarse a baja temperatura, por ejemplo entre 30 y 40°C, preferiblemente entre 32 y 39°C, lo más preferiblemente a una temperatura que varía de alrededor de 35 a alrededor de 38°C. El procedimiento de revestimiento puede realizarse con una velocidad de pulverización preferiblemente en el intervalo de 30 a 105 g de dispersión de revestimiento por kg de núcleos por hora, preferiblemente de 35 a 105 g. Se ha encontrado sorprendentemente que no se producía hinchamiento de los desintegrantes, por ejemplo Crospovidone®, ni adherencia de los núcleos durante la pulverización de la mezcla de revestimiento, como sería esperado por el experto en la técnica al procesar a bajas temperaturas.

Por otra parte, las tabletas exhiben resistencia a la abrasión mejorada. La estabilidad física y química puede probarse de manera convencional, por ejemplo, las tabletas pueden probarse según están mediante medida de la disolución, la friabilidad, el tiempo de desintegración, el ensayo para productos de degradación del Compuesto I, la apariencia y/o la microscopía, por ejemplo después del almacenamiento a temperatura ambiente, es decir 25°C, y/o el almacenamiento a 40°C.

Los núcleos de tableta pueden variar en conformación y ser, por ejemplo, redondos, ovalados, oblongos, cilíndricos o cualquier otra conformación adecuada. Una característica de las tabletas de acuerdo con la invención es su pequeño tamaño teniendo en cuenta la cantidad de Compuesto I o sal de Compuesto I contenida en las mismas.

En una modalidad preferida de la invención, las tabletas obtenidas mediante el método de compresión descrito anteriormente son redondas u ovaladas. Los bordes de las tabletas pueden estar biselados o redondeados. Lo más

ES 2 290 457 T3

preferiblemente, las tabletas son ovoides y/o redondeadas. Las tabletas de acuerdo con la invención pueden tener una muesca. Las tabletas ovoides pueden ser de dimensión pequeña, por ejemplo de 10 a 20 mm de longitud, preferiblemente de 15 a 20 mm, lo más preferiblemente de 17 a 19 mm; de 5 a 10 mm de anchura, preferiblemente de 6,5 a 8 mm. El grosor de la tableta es de 4 a 8 mm, preferiblemente de 6 a 8 mm. Se usan fuerzas de compresión de entre 10 y 20 kN para preparar la tableta comprimida, preferiblemente de 12 a 18 kN. Preferiblemente, la tableta ovoide contiene 400 mg de Compuesto I. La tableta redonda puede ser de las siguientes dimensiones, por ejemplo de 5 a 15 mm de diámetro, preferiblemente de 7 a 10 mm, lo más preferiblemente aproximadamente 9 mm. El grosor de la tableta puede ser de 2 a 5 mm, preferiblemente de 2,5 a 4 mm. Se usan fuerzas de compresión de entre 6 y 18 kN para preparar la tableta comprimida, preferiblemente, de 8 a 14 kN. Preferiblemente, la tableta redonda contiene 100 mg de Compuesto I. Preferiblemente, la tableta de 100 mg es una tableta con muesca, lo más preferiblemente la tableta tiene una muesca de rotura en un lado.

Las tabletas de la invención que comprenden aproximadamente 100 mg de Compuesto I pueden tener además una dureza de aproximadamente 30 a 140 N, por ejemplo de 40 a 140 N, de 30 a 100 N, de 40 a 100 N, preferiblemente de 50 a 80 N. Las tabletas de la invención que comprenden aproximadamente 400 mg de Compuesto I pueden tener una dureza de 100 a 270 N, por ejemplo de 100 a 250 N, de 160 a 270 N, de 160 a 250 N, preferiblemente de 195 a 235 N.

El tiempo de desintegración de la tableta puede ser de aproximadamente 20 min o menos. Preferiblemente, para la tableta de 100 mg de Compuesto I, el tiempo de desintegración varía de aproximadamente 2 a 10 min, preferiblemente de 4 a 10 min, por ejemplo de 4 a 8 min. Para la tableta de 400 mg de Compuesto I, el tiempo de desintegración varía preferiblemente de aproximadamente 7 a 15 min, preferiblemente de 8 a 15 min, por ejemplo de 8 a 14 min.

La friabilidad de las tabletas se mide de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU. La friabilidad de las tabletas de acuerdo con la invención verificada siguiendo la recomendación de la Farmacopea de EE.UU. es 0%.

Las tabletas de la invención pueden además estar coloreadas y/o las tabletas o el revestimiento estar marcados a fin de impartir una apariencia individual y para hacerlas instantáneamente reconocibles. El uso de colorante puede servir para potenciar la apariencia así como identificar las tabletas. Colorantes adecuados para el uso en farmacia incluyen típicamente carotenoides, óxidos de hierro o clorofila. Las tabletas de la invención pueden marcarse usando un código impreso.

Los procedimientos que pueden usarse pueden ser convencionales o conocidos en la técnica o basarse en procedimientos tales como los descritos en Lachman y otros, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Ed, 1986, H. Sucker y otros, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

Las tabletas de la invención son útiles para indicación en seres humanos del Compuesto I, por ejemplo el tratamiento antitumoral, según se indica mediante pruebas estándar. La actividad y las características de las tabletas de la invención pueden indicarse en experimentos clínicos y/o experimentos animales estándar.

Las tabletas de la invención son particularmente útiles, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos proliferativos no malignos y malignos, por ejemplo leucemias, gliomas, sarcomas, tumores de próstata, mama, gastrointestinales, pulmonares y ováricos.

Las tabletas de la invención que comprenden una cantidad farmacológicamente eficaz de Compuesto I o sal de Compuesto I pueden administrarse como el único fármaco activo o con otro fármaco activo que pueda preverse, por ejemplo junto con la administración simultánea o separada de otros fármacos.

Por otra parte, las tabletas de la invención obtenidas son estables tanto para el procedimiento de producción como durante el almacenamiento, por ejemplo durante 2 años o incluso 3 años en un envase convencional, por ejemplo envases de blíster de aluminio sellado. Menos de aproximadamente 5%, por ejemplo 2 ó 3% o menos de Compuesto I o sal de Compuesto I puede degradarse durante este tiempo según se determina en pruebas convencionales.

Las tabletas de la invención, por ejemplo las tabletas de 100 y 400 mg, son bioequivalentes con las cápsulas de gelatina dura comercializadas (100 mg) de Compuesto I. La administración de 400 mg de Compuesto I en cápsulas de gelatina dura (4 x 100 mg) en la forma de una sola tableta revestida con película es bien tolerada.

Dependiendo de la edad, el estado individual, el modo de administración y el cuadro clínico en cuestión, dosis eficaces, por ejemplo dosificaciones diarias de tabletas de la invención que comprenden, por ejemplo, 100-1000 mg, por ejemplo de 100 a 800 mg, preferiblemente de 100 a 600 mg, especialmente 400 mg de Compuesto I, se administran a pacientes de aproximadamente 70 kg de peso corporal.

La invención se refiere además a un método para administrar a un sujeto humano que necesite tal tratamiento el Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la forma de una tableta, una vez al día durante un período que supera 3 meses. La invención se refiere especialmente a un método tal en el que una dosis diaria de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 100 a 800 mg, especialmente de 200 a 600 mg, preferiblemente 400 mg, de Compuesto I se administra a un adulto. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá

de una variedad de factores incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, la combinación de fármacos con uno o más fármacos activos, el tipo y la gravedad de la enfermedad.

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto, que comprende administrar una tableta de acuerdo con la invención que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de sal de Compuesto I a un sujeto que necesite tal tratamiento, opcionalmente con la administración simultánea, secuencial o separada de otro fármaco, por ejemplo una ciclosporina, una rapamicina, una ascomicina, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico y/o micofenolato de mofetilo.

Cuando las tabletas de la invención se coadministran dentro de una terapia combinada, las dosificaciones del mesilato del Compuesto I pueden reducirse, por ejemplo, a la mitad o un tercio de sus dosificaciones cuando se usa solo.

El envase para el medicamento comprende tabletas de acuerdo con la invención e instrucciones impresas dirigidas a que una o más tabletas de Compuesto I se administren oralmente.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Formulación de Tableta (tableta de 100 mg)

Composición por unidad de forma de dosificación y cantidad por partida

Componente		Composición		Cantidad	
		por unidad (mg)		por partida (kg)	
Mesilato del Compuesto I ¹		² 119,500		167,300	
Celulosa microcristalina ¹	(1.1)	25,000		35,000	
Hipromelosa/	(1.1)	2,500		3,500	
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹					
Celulosa microcristalina	³ (1.1)	9,850		13,790	
Crospovidone	(1.2)	28,000		39,200	
Sílice anhidra coloidal/Dióxido de silicio coloidal	(1.3)	1,250		1,750	
Estearato magnésico	(1.4)	1,400		1,960	
Premezcla de revestimiento básica amarilla	(1.5)	7,125	8,550 ⁴	9,975	14,364 ⁴
Premezcla de revestimiento básica roja	(1.5)	0,375	0,450 ⁴	0,525	0,756 ⁴
Peso total		195,000	196,500	273,000	≈275,000
Unidades/partida		1.400.000			

¹ Componentes del granulado, ² 119,5 mg de mesilato del Compuesto I son iguales a 100 mg de base libre de Compuesto I, ³ la celulosa microcristalina se añade en la fase externa como un aglutinante seco, ⁴ una cobertura de fabricación de 20% de la dispersión de revestimiento se incluye para cubrir pérdidas por pulverización durante la etapa del procedimiento de revestimiento.

ES 2 290 457 T3

Tabletas de 100 mg de base libre de Compuesto I de acuerdo con la invención y de la tableta anterior se prepararon mediante granulación en húmedo de una mezcla de sal de Compuesto I con (1.1), mezclando con ³(1.1), (1.2), (1.3) y (1.4), comprimiendo y revistiendo las tabletas resultantes con una dispersión acuosa de la mezcla de revestimiento (1.5).

El procedimiento de revestimiento puede realizarse a baja temperatura, por ejemplo, variando de alrededor de 35 a alrededor de 38°C. El procedimiento de revestimiento puede realizarse con una velocidad de pulverización preferiblemente en el intervalo de 30 a 105 g de dispersión de revestimiento por kg de núcleos ("núcleo" corresponde a la fase interna y externa comprimida) por hora, por ejemplo de 35 a 105 g por kg de núcleos por h.

Ejemplo 2

Formulación de Tableta (tableta de 400 mg)

Tabletas de 400 mg de Compuesto I de acuerdo con la invención y de la siguiente tableta se prepararon mediante granulación en húmedo de una mezcla de sal de Compuesto I con (1.1), mezclando con ³(1.1), (1.2), (1.3) y (1.4), comprimiendo y revistiendo las tabletas resultantes con una dispersión acuosa de la mezcla de revestimiento (1.5).

Composición por unidad de forma de dosificación y cantidad por partida

Componente		Composición		Cantidad	
		por unidad (mg)		por partida (kg)	
Mesilato del Compuesto I ¹		² 478,000		167,300	
Celulosa microcristalina ¹	(1.1)	100,000		35,000	
Hipromelosa/	(1.1)	10,000		3,500	
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹					
Celulosa microcristalina	³ (1.1)	39,400		13,790	
Crospovidone	(1.2)	112,000		39,200	
Sílice anhidra coloidal/Dióxido de silicio coloidal	(1.3)	5,000		1,750	
Estearato magnésico	(1.4)	5,600		1,960	
Premezcla de revestimiento básica amarilla	(1.5)	17,100	20,425 ⁴	5,985	8,588 ⁴
Premezcla de revestimiento básica roja	(1.5)	0,900	1,075 ⁴	0,315	0,452 ⁴
Peso total		768,000	771,500	268,800	≈270,000
Unidades/partida		350.000			

¹ Componentes del granulado, ² 478 mg de mesilato del Compuesto I son iguales a 400 mg de base libre de Compuesto I, ³ la celulosa microcristalina se añade en la fase externa como un aglutinante seco, ⁴ una cobertura de fabricación de 20% de la dispersión de revestimiento se incluye para cubrir pérdidas por pulverización durante la etapa del procedimiento de revestimiento.

El procedimiento de revestimiento puede realizarse a baja temperatura, por ejemplo, variando de alrededor de 35 a alrededor de 38°C. El procedimiento de revestimiento puede realizarse con una velocidad de pulverización preferiblemente en el intervalo de 30 a 105 g de dispersión de revestimiento por kg de núcleos ("núcleo" corresponde a la fase interna y externa comprimidas) por hora, por ejemplo de 35 a 105 g por kg de núcleos por h.

ES 2 290 457 T3

Ejemplo 3

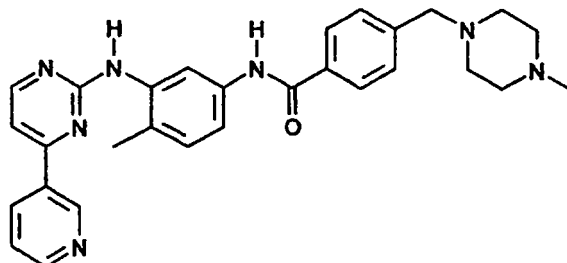
Dimensiones de las tabletas

Base libre de Compuesto I/tableta	Conformación y Dimensiones
100 mg	Redonda, 9,1-9,3 mm de diámetro, curvada, bordes biselados, grosor: 2,8-3,4 mm, muesca de rotura en una cara
400 mg	Ovoide, 18,1-18,3 x 7,2-7,4 mm, curvada, bordes biselados, grosor: 6,6-7,2 mm

Base libre de Compuesto I/tableta	Conformación y Dimensiones
100 mg	Redonda, 9,1-9,4 mm de diámetro, curvada, bordes biselados, grosor: 2,8-3,4 mm, muesca de rotura en una cara
400 mg	Ovoide, 18,1-18,4 x 7,2-7,5 mm, curvada, bordes biselados, grosor: 6,6-7,2 mm

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de Compuesto (I) de fórmula (1)



(1)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad de 30% a 80% en peso del resto activo basado en el peso total de la tableta.

2. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tabletas.

3. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el Compuesto I de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad de 50% a 80% en peso del resto activo basado en el peso total de la tableta.

4. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el Compuesto I de fórmula (1) está en la forma de sal de monomesilato.

5. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el monomesilato del Compuesto I de fórmula (1) está en su forma cristalina beta.

6. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el excipiente comprende al menos un aglutinante.

7. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los excipientes comprenden:

- al menos un aglutinante en una cantidad total de 1% a 25% en peso basado en el peso total de la tableta,
- al menos un desintegrante en una cantidad total de 10% a 35% en peso basado en el peso total de la tableta,
- al menos un deslizante en una cantidad total de 0,5% a 3% en peso basado en el peso total de la tableta y/o
- al menos un lubricante en una cantidad total de 0,5% a 2% en peso basado en el peso total de la tableta.

8. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en la que el aglutinante comprende celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa o una de sus mezclas.

9. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el desintegrante comprende polivinilpirrolidona reticulada.

10. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal y/o sílice anhidra coloidal.

11. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que el lubricante comprende estearato magnésico.

12. Un procedimiento para la preparación de una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, procedimiento que comprende

- (i) mezclar el Compuesto I de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables;
- (ii) granular en húmedo;
- (iii) mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; y

ES 2 290 457 T3

(iv) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (iii) para formar una tableta.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la tableta está revestida.

5 14. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, preparada mediante un procedimiento de granulación en húmedo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65