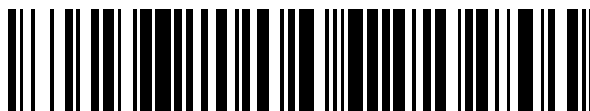


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 625**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2007 PCT/EP2007/060165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2008 WO08037716**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2007 E 07820560 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **12.10.2022 EP 2068839**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden nilotinib o su sal**

30 Prioridad:

27.09.2006 EP 06121371

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

02.03.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRUNEAU, NATHALIE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 556 625 T5

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden nilotinib o su sal

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, como se describe en las reivindicaciones, que comprende un compuesto terapéutico de fórmula I (véase a continuación) que es nilotinib. Dicha composición farmacéutica puede prepararse por un proceso de granulación por vía húmeda para preparar gránulos que posteriormente se introducen en una cápsula. La presente invención también se refiere a un método, como se describe en las reivindicaciones, para preparar una composición farmacéutica que comprende nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

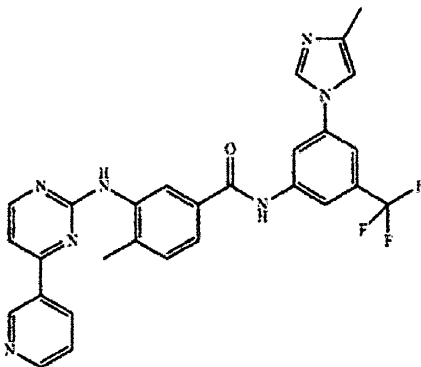
15 El nilotinib es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida. Una sal particularmente útil de nilotinib es monohidrato de clorhidrato de nilotinib. Estos compuestos terapéuticos tienen utilidad como inhibidores de la actividad de la proteína tirosina cinasa (TK) de Bcr-Abl. Los ejemplos de afecciones que pueden tratarse con dichos compuestos terapéuticos incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal.

20 El documento WO 2006/089781 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto terapéutico de pirimidilaminobenzamida, un inhibidor de la cinasa RAF y un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa utilizando dicha combinación. El documento WO 2006/079539 divulga el uso de compuestos de pirimidilaminobenzamida para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la actividad de las cinasas, especialmente la cinasa tie-2, especialmente para el tratamiento curativo y/o profiláctico de leucemia, síndromes mielodisplásicos o hipertensión pulmonar.

30 Existe la necesidad de formular nilotinib y sus sales en composiciones farmacéuticas, especialmente formas farmacéuticas orales sólidas, de modo que puedan proporcionarse los beneficios terapéuticos de los compuestos a un paciente que lo necesite. Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos terapéuticos suponen un desafío para resolver esta necesidad. El nilotinib y sus sales son compuestos poco solubles en agua y difíciles de formular y administrar (es decir, de hacerlos biodisponibles cuando se ingieren por vía oral). Un objeto de la presente invención es proporcionar una solución ilustrativa mediante la elaboración de una composición farmacéutica en forma de una forma farmacéutica oral sólida que el paciente pueda ingerir.

35 Sumario de la Invención

40 La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico, que es nilotinib o una sal del mismo. La presente invención proporciona una composición farmacéutica, en forma de cápsula, que comprende: un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente en donde dicho compuesto terapéutico es monohidrato de clorhidrato de nilotinib, y en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, en donde el tensioactivo es un poloxámero, y en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supera el 1 % en peso de la composición farmacéutica.

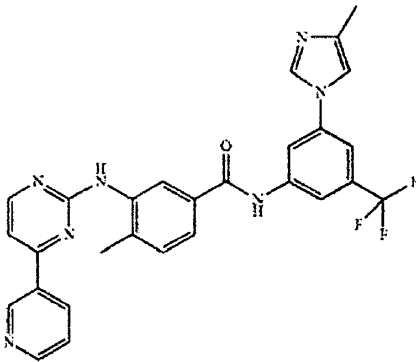
50 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en forma de formas farmacéuticas orales sólidas, especialmente cápsulas. Las cápsulas se rellenan con gránulos del compuesto terapéutico mezclado con una

fase externa que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un proceso particularmente útil para preparar los gránulos es un proceso de granulación por vía húmeda. El compuesto terapéutico y cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el tensioactivo, se amasan en húmedo con agua purificada (o disolventes orgánicos) y posteriormente se secan para formar gránulos. El tensioactivo es un poloxámero tal como poloxámero 188. Se ha encontrado que el uso del tensioactivo permite disminuir la concentración de otros excipientes (tales como lubricantes).

En otra realización ilustrativa de la presente invención, el proceso de granulación por vía húmeda para preparar gránulos incluye las siguientes etapas: a) formar una mezcla en polvo del compuesto terapéutico (p. ej., nilotinib o una sal del mismo) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; b) añadir un líquido de granulación a la mezcla en polvo con agitación para formar una masa húmeda; c) granular la masa húmeda para formar gránulos húmedos y d) secar los gránulos húmedos y procesar los gránulos en una cápsula; en donde la mezcla en polvo comprende un tensioactivo que es un poloxámero.

Descripción detallada de la invención

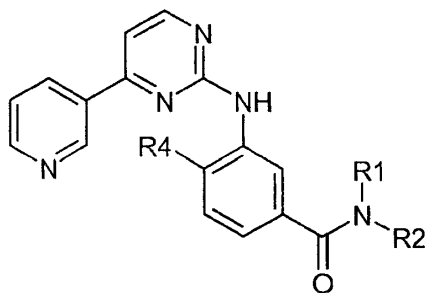
La presente invención proporciona una composición farmacéutica, en forma de cápsula, que comprende: un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente en donde dicho compuesto terapéutico es monohidrato de clorhidrato de nilotinib, y en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, en donde el tensioactivo es un poloxámero, preferentemente en donde dicho tensioactivo está en una concentración de hasta, e incluyendo, el 1 % en peso de dicha composición farmacéutica, y en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supera el 1 % en peso de la composición farmacéutica.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse sometiendo el compuesto terapéutico a granulación por vía húmeda con un líquido de granulación para formar gránulos o una mezcla granulada. A continuación, los gránulos o la mezcla granulada pueden encapsularse en cápsulas de gelatina dura.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula I y el proceso para su fabricación se divulgan en el documento WO 04/005281, publicado el 15 de enero de 2004.



(I)

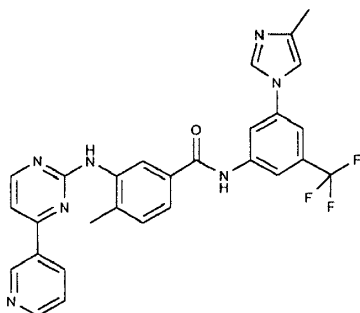
Dichos compuestos terapéuticos son adecuados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades dependientes de cinasas, especialmente enfermedades dependientes de las cinasas Bcr-Abl y Tie-2, por ejemplo, como fármacos para tratar una o más enfermedades proliferativas.

Como se utiliza en el presente documento, cuando se usa la forma en plural para compuestos, sales y similares, se entiende que también se refiere a un solo compuesto, sal o similar.

5 Las sales de los compuestos de fórmula I se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azalaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinnámico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

20 En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, p. ej., sales metálicas o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

25 El compuesto terapéutico de la presente invención es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (también conocida como nilotinib) que tiene la estructura:



30 Una sal particularmente útil de nilotinib es monohidrato de clorhidrato de nilotinib o hidrato de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]benzamida. De forma más general, en los documentos WO2007/015870 y WO2007/015871 se describen sales adecuadas de nilotinib y polimorfos del mismo.

35 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar a un mamífero, p. ej., un ser humano, con el fin de tratar enfermedades dependientes de cinasa.

40 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para entrar en contacto con tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

45 La concentración de compuesto terapéutico en la composición farmacéutica está presente en una cantidad, p. ej., en una cantidad terapéuticamente eficaz, que dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por un experto en la materia. Además, cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se quiera aliviar. Debe entenderse, además, que para cualquier receptor particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones farmacéuticas. El compuesto terapéutico puede administrarse una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que se administrarán a intervalos de tiempo variables. Por lo tanto, una cantidad apropiada, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz apropiada, es conocida por un experto en la materia.

Por ejemplo, la dosis del compuesto terapéutico estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Como alternativa, se pueden administrar dosis más bajas, por

ejemplo, dosis de 0,5 to 100 mg; de 0,5 a 50 mg; o de 0,5 a 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del resto activo a administrar. Si la sal muestra actividad por sí misma, la dosificación eficaz puede estimarse como se ha indicado anteriormente usando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los expertos en la materia.

5 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayor parte del compuesto terapéutico, p. ej., más de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % dentro de un periodo de tiempo relativamente corto, p. ej., en 1 hora, 40 minutos, 30 minutos o 10 20 minutos después de la ingestión oral. Son condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata la liberación de al menos, o igual a, aproximadamente el 80 % del compuesto terapéutico dentro de los treinta minutos siguientes a la ingestión oral. Las condiciones de liberación inmediata particulares para un compuesto terapéutico específico se reconocerán o serán conocidas por un experto en la materia.

15 Como se utiliza en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable que se usa habitualmente en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de dosificación oral sólidas y/o gránulos. Los ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, estabilizadores, cargas y diluyentes. Un experto en la materia puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma farmacéutica oral sólida y/o gránulo mediante experimentación rutinaria y sin ninguna dificultad excesiva. La cantidad utilizada de cada excipiente puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias, que se incorporan al presente documento por referencia, divulgan técnicas y excipientes utilizados para formular formas farmacéuticas orales. Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

20 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "granulación por vía húmeda" se refiere al proceso general de utilizar un líquido de granulación en el proceso de granulación para formar posteriormente gránulos, como se analiza en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (2000), capítulo 45. En una realización ilustrativa de la presente invención, la granulación por vía húmeda incluye las etapas de mezclado; humectación y amasadura, es decir, amasado en húmedo; granulación (es decir, amasadura en el caso de una mezcla de alto cizallamiento); secado; y tamizado. Estas etapas se analizan con más detalle a continuación.

30 El proceso de granulación por vía húmeda comienza con la formación de una mezcla en polvo del compuesto terapéutico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, especialmente un tensioactivo de poloxámero, mezclando, por ejemplo, con un equipo de granulación farmacéutica, los ingredientes mencionados anteriormente (es decir, poniéndolos en proximidad íntima) en un recipiente adecuado, para formar una mezcla. Los ejemplos del equipo de granulación farmacéutica incluyen, pero sin limitación, granuladoras de cizallamiento (p. ej., Hobart, Collette, Beken) junto con una granuladora oscilante; granuladoras/mezcladoras de alta velocidad (p. ej., Diosna, Fielder, Collette-Gral) y granuladoras de lecho fluido (p. ej., Aeromatic, Glatt) con un equipo de tamizado posterior. Los excipientes útiles para la mezcla inicial con el compuesto terapéutico incluyen, por ejemplo, tensioactivos, aglutinantes, cargas, disgregantes, diluyentes y cualquier combinación de los anteriores. Los poloxámeros son particularmente útiles en la mezcla en polvo.

40 Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (también conocidos como poloxámeros), alquil sulfatos (p. ej., lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, oleil sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio), alquil aril sulfonatos (p. ej., dodecibenceno sulfonato de sodio y dialquil sulfosuccinatos de sodio), polietilenglicoles y polisorbatos. El tensioactivo de la presente invención es un poloxámero. Como se utiliza en el presente documento, el término "poloxámero" se refiere a al menos un polímero que tiene la fórmula: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4)_a\text{H}$ en la que "a" y "b" representan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente. Es particularmente útil el poloxámero 188, que tiene un valor de a y b de 75 y 30, respectivamente. El tensioactivo puede estar presente en una concentración de hasta, e incluyendo, el 1 % en peso de la composición (p. ej., en peso con respecto al peso del relleno de la cápsula).

50 Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, p. ej., polivinilpirrolidona o crospovidona reticulada, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 % en peso de la composición (p. ej., con respecto al peso del relleno de la cápsula).

60 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones; celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, p. ej., AVICEL PH de FMC (Philadelphia, PA), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxilpropilmetil celulosa, p. ej., METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; povidona y gelatina. El deslizante puede estar presente en una

concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 % en peso de la composición (p. ej., con respecto al peso del relleno de la cápsula).

5 Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol y sacarosa. La carga puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 80 % en peso de la composición (p. ej., con respecto al peso del relleno de la cápsula).

10 Se observaron problemas de adherencia con las cápsulas de la presente divulgación durante el rellenado automático de las cápsulas. Sorprendentemente, se encontró que las cápsulas que contenían monohidrato de lactosa en una cantidad menor de aproximadamente el 40 % en peso de la composición no presentaban estos problemas de adherencia. Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere a cápsulas como se describen en el presente documento que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad menor de aproximadamente el 40 % p/p del peso total de la cápsula; más específicamente, en una cantidad menor de aproximadamente el 25 %, más preferentemente una cantidad menor de aproximadamente el 20 %, p/p de la fase externa de la cápsula.

20 La siguiente etapa es el amasado en húmedo de la mezcla en polvo mediante la adición de un líquido de granulación mientras se agita la mezcla en polvo hasta que la mezcla en polvo se humedece con el líquido de granulación para formar una masa húmeda. Por ejemplo, se añade del 10 % al 35 % (p/p) de líquido de granulación a la mezcla en polvo. Como alternativa, puede añadirse del 10 % al 15 % (p/p) de líquido de granulación a la mezcla en polvo. El líquido de granulación, por ejemplo, es farmacéuticamente aceptable y volátil. Los ejemplos de líquidos de granulación adecuados incluyen, pero sin limitación, agua (p. ej., agua purificada), disolventes orgánicos (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, acetona), solos o en combinación. Un ejemplo de un líquido de granulación en combinación incluye agua, etanol e isopropanol juntos.

25 Como alternativa, el proceso de granulación por vía húmeda puede comenzar con el propio compuesto terapéutico en forma de polvo.

30 Durante el amasado en húmedo, el líquido de granulación que se introduce en el polvo es un disolvente que contiene, o no, uno o varios excipientes disueltos, p. ej., un aglutinante y/o un tensioactivo. Independientemente de cómo se realice el amasado en húmedo, después del amasado en húmedo, la mezcla en polvo se humedece con el líquido de granulación. En una realización ilustrativa, se usa agua purificada como líquido de granulación.

35 A continuación, después del procesamiento con el líquido de granulación, la masa húmeda puede tamizarse opcionalmente formando gránulos húmedos o mojados. La masa húmeda, por ejemplo, puede tamizarse a través de una malla, tal como un tamiz de malla de 5 hasta 10 mm, p. ej., de 6 u 8. Un experto en la materia puede seleccionar el tamaño apropiado del tamiz para formar el tamaño de gránulos más apropiado.

40 En una realización alternativa, se puede usar un molino de trituración en lugar de la malla o tamiz. Los ejemplos de molinos de trituración incluyen, pero sin limitación, un oscilador Stokes, una granuladora rotatoria Colton, un molino de trituración Fitzpatrick, un molino tornado Stokes).

45 En otra realización alternativa más, puede utilizarse una mezcladora de alta velocidad equipada, por ejemplo, con una cuchilla trituradora, para reemplazar la malla o el molino de trituración. En este caso, la etapa de granulación se denomina amasadura. Esto, por ejemplo, permite que la granulación y el amasado en húmedo se combinen en una sola etapa.

50 Los gránulos húmedos, por ejemplo, posteriormente se secan. Por ejemplo, los gránulos húmedos pueden recogerse en bandejas y transferirse a una estufa secadora. Como alternativa, los gránulos húmedos pueden colocarse en una cabina de secado con una corriente de aire circulante y control termostático de calor. Otra opción más es secar los gránulos húmedos en una secadora de lecho fluido. En esta realización ilustrativa, los gránulos húmedos se suspenden y se agitan en una corriente de aire caliente de tal forma que los gránulos húmedos se mantienen en movimiento. Por ejemplo, la temperatura del aire puede ser de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 90 °C, p. ej., 70 °C. Los gránulos húmedos se secan hasta un valor de pérdida por secado ("LOD") menor de, o igual a, aproximadamente el cinco por ciento, p. ej., menor del dos por ciento, p. ej., del 0,5 al 2 %, en peso de la composición.

55 Otra opción más es un proceso de un solo paso con granulación y secado en el mismo equipo (por ejemplo, una mezcladora de alto cizallamiento con una pared doble para el secado como una Zanchetta Roto P o Turbosphere Moritz).

60 El secado puede realizarse dentro o fuera del equipo de granulación farmacéutica.

Después del secado, el gránulo puede tamizarse adicionalmente, es decir, tamizarse en seco, solo o junto con al menos un excipiente. Típicamente, esto da como resultado un tamaño de partículas más uniforme de los gránulos, preparando los gránulos para el procesamiento adicional en una forma farmacéutica oral sólida.

Los gránulos se formulan con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales para formar una mezcla íntima que posteriormente se formula en forma de cápsulas. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "fase externa" se refiere a los excipientes adicionales que se añaden a los gránulos antes de formar la forma farmacéutica final. Cualquier excipiente adicional utilizado puede tamizarse por separado de los gránulos o simultáneamente con el tamizado de los gránulos, como se describe en la etapa de tamizado en seco mencionada anteriormente. Un experto en la materia apreciará el tamaño de partículas necesario de cada componente que se requiere para formular la composición farmacéutica particular. Por ejemplo, los tamaños de partículas adecuados incluyen aquellos menores de, o iguales a, 1.000 µm, 750 µm, 500 µm o 250 µm. La combinación de los gránulos con la fase externa en una mezcla íntima puede realizarse usando cualquier proceso farmacéutico convencional conocido por un experto en la materia, por ejemplo, mezclado, compresión, co-molienda, compactación o co-micronización.

Posteriormente, la mezcla se introduce en una cápsula (p. ej., usando maquinaria de encapsulación). Para encapsular la mezcla, puede utilizarse cualquier cápsula conocida en la técnica. La composición farmacéutica de la presente invención está en forma de una cápsula. Un ejemplo de dicha cápsula son las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo, CONI-SNAP, fabricada por Capsugel of Morris Plains, Nueva Jersey. Los tamaños adecuados para dichas cápsulas incluyen, pero sin limitación, tamaños N.º 00 a 5. Las composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas pueden contener, por ejemplo, de 5 mg a 500 mg de compuesto terapéutico por cápsula; p. ej., 25 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg de compuesto terapéutico por cápsula.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable usado habitualmente para añadirlo a la fase externa es un deslizante. Dicho excipiente facilita el flujo de la mezcla en el equipo de procesamiento.

Los ejemplos de deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y celulosa en polvo. El deslizante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 al 10 %, p. ej., del 0 al 10 %, como alternativa aproximadamente el 1 %, p. ej., el 1 %, en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Otro excipiente farmacéuticamente aceptable usado habitualmente para añadirlo a la fase externa es un lubricante. Dicho excipiente ayuda a evitar cualquier adherencia en el equipo de procesamiento. Aunque un lubricante mejora la procesabilidad, puede afectar a la liberación del compuesto terapéutico de la forma farmacéutica. Con frecuencia, un lubricante es hidrófobo y, por consiguiente, retrasa o ralentiza la liberación de un compuesto terapéutico en una forma farmacéutica de liberación inmediata. Sorprendentemente, se ha encontrado que la inclusión de un poloxámero durante el proceso de granulación por vía húmeda da como resultado gránulos que se procesan mejor y permite una reducción del lubricante. Esta reducción de la concentración de lubricante da como resultado una composición farmacéutica con un mejor perfil de disolución que si no se utilizara poloxámero. Sin limitarse a ninguna teoría particular, el uso de un lubricante puede evitar el acceso de agua a los otros excipientes gracias a su hidrofobicidad y, por lo tanto, ralentiza la solubilización. Por ejemplo, en realizaciones ilustrativas de la presente divulgación, la concentración del lubricante es menor del 1 % en peso de la composición farmacéutica, p. ej., 0,5 %.

Los ejemplos de lubricantes, p. ej., lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, talco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, polietilenglicol, glicerilbehenato, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo y estearil fumarato de sodio. El lubricante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 al 10 %, p. ej., del 0 al 10 %, como alternativa aproximadamente el 2 %, p. ej., el 2 %, en peso del peso total de la composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención que se describe en el presente documento. Se pretende que los ejemplos solo sugieran un método para llevar a la práctica la presente invención.

Las cantidades de ingredientes, representadas como porcentajes en peso de la composición farmacéutica, utilizadas en cada ejemplo, se indican en las respectivas tablas situadas después de las respectivas descripciones. Para una cápsula, al calcular el peso de la composición farmacéutica (es decir, el peso de la carga de la cápsula), se excluye del cálculo el peso de la propia cubierta de la cápsula.

Ejemplo 1

El compuesto terapéutico de este ejemplo es monohidrato de clorhidrato de nilotinib. Este compuesto terapéutico tiene baja solubilidad en medios acuosos. Además, este compuesto terapéutico tiene una ligera tendencia higroscópica.

La Tabla 1 muestra la formulación del Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)	Porcentaje (%p/%p)
Gránulo		
Monohidrato de clorhidrato de nilotinib	220,60	55,2 %

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)	Porcentaje (%p/%p)
Gránulo		
Poloxámero 188	3,18	0,8
Monohidrato de lactosa	78,47	19,6 %
Polivinil pirrolidona	15,91	4 %
Fase externa		
Monohidrato de lactosa	77,64	19,4 %
Dióxido de silicio coloidal	2,10	0,5 %
estearato de magnesio	2,10	0,5 %
Total	400,0	

5 El monohidrato de clorhidrato de nilotinib, el monohidrato de lactosa y la polivinil pirrolidona se mezclan juntas usando una mezcladora de alto cizallamiento para formar una mezcla en polvo. El poloxámero 188 se solubiliza con agua purificada y después se añade a la mezcla en polvo para humedecer la mezcla en polvo. Después, la mezcla se amasa y se seca en una secadora de lecho fluido para formar gránulos. El monohidrato de lactosa y el dióxido de silicio coloidal (como parte de la fase externa) se criban junto con los gránulos usando una granuladora oscilante con una malla de 0,8 mm. Se usa un mezclador de contenedor para proporcionar un mezclado adicional. El estearato de magnesio se tamiza por separado en una malla de 0,9 mm y se añade a la mezcla para el mezclado final. La mezcla se introduce en cápsulas.

10 Debido a la ligera tendencia higroscópica del monohidrato de clorhidrato de nilotinib, puede esperarse que las cubiertas de las cápsulas de gelatina dura rellenas se deformen con el paso del tiempo. Sorprendentemente, la estabilidad física de las cápsulas de gelatina dura rellenas no se deformó sustancialmente durante la inspección visual durante el envejecimiento en condiciones aceleradas (es decir, sometiendo las cápsulas a temperaturas y condiciones de humedad relativa más altas (40 °C/HR del 75 %)). Preferentemente, para conseguir esta estabilidad, el contenido de agua de las cápsulas debe ser tan bajo que después de secar las cápsulas durante 10 min a 80 °C, la pérdida de peso debe ser menor del 3,0 %.

20 Se observaron problemas de adherencia con las cápsulas de la presente invención durante el rellenado automático de las cápsulas. Sorprendentemente, se encontró que las cápsulas que contenían monohidrato de lactosa en una cantidad menor de aproximadamente el 40 % p/p del peso total de la cápsula no presentaban estos problemas de adherencia.

Ejemplo 2 - Perfil de disolución

25 El ensayo de disolución se realiza usando el método de la cesta según Ph. Eur. 2.9.3 'Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas' y USP <711> 'Disolución' a 100 rpm en 1000 ml de HCl 0,1 N como material de disolución. La determinación de la cantidad de sustancia farmacológica disuelta (%) se realiza con un método de detección UV. El método se ha validado para la selectividad, exactitud, precisión y linealidad.

Tabla 2: Resultados de disolución de la cápsula del Ejemplo 1

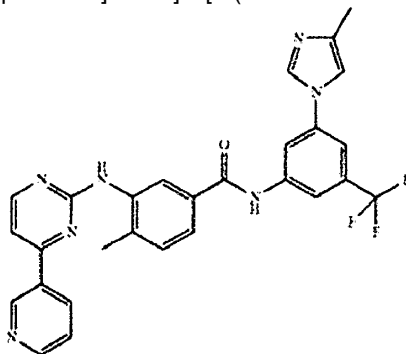
Punto de tiempo (min)	Promedio de monohidrato de clorhidrato de nilotinib disuelto en %
5	29,8
15	97,2
30	98,5
60	99,1

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en forma de una cápsula, que comprende:

5 un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde dicho gránulo comprende además un tensioactivo, y en donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración de dicho lubricante no supera el 1 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde dicho tensioactivo es un poloxámero.

15 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde dicho tensioactivo está en una concentración de hasta, e incluyendo, el 1 % en peso de dicha composición farmacéutica.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 en donde dicho agente terapéutico es monohidrato de clorhidrato de nilotinib.

20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, 2 o 3 en donde dicho lubricante es estearato de magnesio.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además monohidrato de lactosa en una cantidad menor del 40 % en peso de la composición.

25 6. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende las etapas de: formación de una mezcla en polvo de un compuesto terapéutico que es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; amasado en húmedo y amasadura de la mezcla en polvo con un líquido de granulación para formar gránulos húmedos; y
30 secado de los gránulos húmedos para formar gránulos, en donde la mezcla en polvo comprende un tensioactivo; que comprende además el procesamiento de los gránulos en una cápsula, y en donde dicho tensioactivo es un poloxámero.

35 7. El método de la reivindicación 6, en donde el líquido de granulación comprende agua.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el líquido de granulación está presente en una concentración del 10 % al 25 % en peso de la mezcla en polvo.

40 9. El método de la reivindicación 6, que comprende además la etapa de tamizado de los gránulos.

10. El método de la reivindicación 6, en donde los gránulos húmedos se secan hasta un valor de pérdida por secado menor de, o igual a, aproximadamente el dos por ciento en peso de los gránulos húmedos antes del secado.

45 11. El método de la reivindicación 6, en donde dicho poloxámero es poloxámero 188.

12. Una composición farmacéutica de la siguiente fórmula

ES 2 556 625 T5

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)	Porcentaje (%p/%p)
Gránulo		
Monohidrato de clorhidrato de nilotinib	220,60	55,2 %
Poloxámero 188	3,18	0,8
Monohidrato de lactosa	78,47	19,6 %
Polivinil pirrolidona	15,91	4 %
Fase externa		
Monohidrato de lactosa	77,64	19,4 %
Dióxido de silicio coloidal	2,10	0,5 %
estearato de magnesio	2,10	0,5 %
Total	400,00	

en donde los porcentajes se expresan en peso con respecto al peso del peso total de la formulación.