

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 014**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4523** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 21160939 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3881833**

54 Título: **Comprimidos de liberación inmediata que contienen un fármaco y procesos para la formación de los comprimidos**

30 Prioridad:

**30.06.2015 US 201562186556 P**

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

**16.05.2024**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**KOTHARI, SANJEEV;  
MANTIK, PRISCILLA;  
MAUERER, ALEXANDER y  
REZAEI, HAMID**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 969 014 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

Comprimidos de liberación inmediata que contienen un fármaco y procesos para la formación de los comprimidos

5 **Antecedentes**

El campo de la invención se refiere, generalmente, a comprimidos de unidad de dosificación farmacéutica que contienen un fármaco y excipientes y a procesos para la formación de los comprimidos.

10 El documento WO 2014/136048 A1 describe composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden el inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) 4-(trifluorometil)-5(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procesos para su preparación y su uso como medicamentos para el tratamiento del cáncer.

15 El documento US 2015/0038504 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor específico de la tirosina cinasa del bazo (Syk) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, métodos para su fabricación en forma de comprimido y su uso en métodos de tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunitarias.

20 El documento US 2010/0323005 A1 describe composiciones sólidas de ibuprofeno y métodos de fabricación de comprimidos y cápsulas que comprenden ibuprofeno sódico.

25 En algunos aspectos de la divulgación, el fármaco es un inhibidor de las enzimas de la proteína cinasa activada por mitógenos MEK1 y MEK2. Tales inhibidores de las MEK están indicados para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con las mutaciones de BRAF<sup>V600</sup>. En algunos aspectos particulares de la divulgación, el fármaco es cobimetinib ([3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodoanilino)fenil]{3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}metanona) y sales del mismo. En otros aspectos particulares más de la divulgación, el fármaco es una sal de hemifumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodoanilino)fenil]{3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}metanona) designada como Forma A.

30 Los comprimidos aplastados de liberación inmediata (por ejemplo, las cápsulas oblongas) son una forma eficaz para la administración de fármacos farmacéuticamente activos. Los comprimidos aplastados a menudo implican múltiples etapas con el fin de incorporar agentes farmacéuticamente activos en la forma, dado que solo determinados materiales (excipientes) pueden ser adecuados para la compresión. La sustancia activa de fármaco y los excipientes deben tener las características de aplastamiento correctas, tales como el flujo y la capacidad de aplastamiento, con el fin de  
35 mantener la operabilidad en una prensa de comprimidos, conservar la forma sin romperse y disolverse dentro de un marco temporal adecuado en el tubo gastrointestinal.

40 De manera problemática, algunas combinaciones de fármacos, cargas y agentes de disgregación (para conferir propiedades de liberación rápida) tienen características de aplastamiento deficientes, presentando, de este modo, problemas de resistencia mecánica y disolución en los comprimidos preparados mediante métodos de granulación en seco y de aplastamiento de comprimidos.

45 Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones de comprimidos mejoradas que contengan un fármaco, una carga y un agente de disgregación y de métodos de preparación relacionados que permitan que los comprimidos tengan tanto (1) una dureza suficiente para resistir la rotura, el astillado y la abrasión como (2) las características adecuadas de disolución y disgregación requeridas de los comprimidos de liberación inmediata.

**Descripción breve**

50 En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica. El núcleo de comprimido comprende: (1) aproximadamente el 5 % en peso o más de un fármaco activo farmacéutico en partículas que es la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, en donde el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de aproximadamente 25 µm a aproximadamente 65 µm, de aproximadamente 25 µm a aproximadamente 50 µm o de aproximadamente 30 µm a  
55 aproximadamente 40 µm; (2) un lubricante con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso; (3) un disgregante en un contenido basado  
60 en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso; (4) una  
65 carga con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 60 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso, de

5 aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso o de aproximadamente el 71 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso; y (5), opcionalmente, hasta el 10 % en peso de un aglutinante, en donde el núcleo de comprimido se puede obtener mediante compactación en rodillos de una mezcla previa del fármaco activo farmacéutico en partículas, el lubricante, el disgregante, la carga y, opcionalmente, el aglutinante mediante la aplicación de una fuerza de compactación de aproximadamente 1 kN/cm a aproximadamente 8 kN/cm, de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 5 kN/cm o de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 4 kN/cm.

10 En otros aspectos de la divulgación, se proporciona un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica. El núcleo de comprimido comprende: (1) el 18,5 % en peso de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib; (2) el 45,6 % en peso de celulosa microcristalina; (3) el 30,4 % en peso de monohidrato de lactosa; (4) el 4 % en peso de croscarmelosa sódica; y (5) el 1,5 % en peso de estearato de magnesio.

15 En otros aspectos de la divulgación, se proporciona un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto. El comprimido recubierto comprende: (1) el 17,79 % en peso de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib; (2) el 43,85 % en peso de celulosa microcristalina; (3) el 29,23 % en peso de monohidrato de lactosa; (4) el 3,84 % en peso de croscarmelosa sódica; (5) el 1,45 % en peso de estearato de magnesio; y (6) el 3,85 % en peso de recubrimiento de película.

20 En otros aspectos más de la divulgación, se proporciona un producto farmacéutico. El producto comprende (1) un primer comprimido que comprende cobimetinib, tal como se ha descrito anteriormente; y (2) un segundo comprimido que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (vemurafenib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El primer comprimido y el segundo comprimido comprenden una preparación combinada para uso simultáneo o secuencial en el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup>. Se administran uno o más primeros comprimidos para proporcionar una dosis total de 60 mg de cobimetinib, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y se administran uno o más segundos comprimidos para proporcionar una dosis total de 960 mg de vemurafenib, dos veces al día cada día del ciclo de 28 días.

30 En otros aspectos más de la divulgación, el producto farmacéutico mencionado anteriormente es para su uso en un método de tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup>.

**Breve descripción de los dibujos**

35 La Figura 1 representa un primer proceso de compresión de la presente divulgación.

La Figura 2 representa un segundo proceso de compresión de la presente divulgación.

40 La Figura 3 es una representación gráfica de un perfil de compactación de hemifumarato de cobimetinib en combinación con las calidades de celulosa microcristalina PH-101 y PH-105.

La Figura 4 es una representación gráfica del perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en HCl 0,1 M.

45 La Figura 5 es una representación gráfica del perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en tampón de acetato a pH 4,5.

50 La Figura 6 es una representación gráfica del perfil de disolución de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en tampón de fosfato a pH 6,8.

La Figura 7 es una representación gráfica del perfil de disolución de tres lotes de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en tampón de acetato a pH 4,5.

55 La Figura 8 es una representación gráfica del perfil de disolución de tres formulaciones separadas de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en tampón de acetato a pH 4,5.

60 La Figura 9 es una representación gráfica del perfil de disolución de dos formulaciones separadas de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación en tampón de acetato a pH 4,5.

La Figura 10 es una representación gráfica del perfil de disolución en tampón de acetato a pH 4,5 de tres formulaciones de comprimidos con recubrimiento de película de hemifumarato de cobimetinib de la presente divulgación que se han comprimido con diferente fuerza de aplastamiento principal.

65 La Figura 11 representa un tercer proceso de compresión de la presente divulgación.

La Figura 12A es un gráfico de la comparación de la variación del peso de comprimido con la uniformidad de contenido de comprimidos fabricados usando un fármaco activo con un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 29  $\mu\text{m}$ ; la Figura 12B es un gráfico de la comparación de la variación del peso de comprimido con la uniformidad de contenido de comprimidos fabricados usando un fármaco activo con un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 38  $\mu\text{m}$ ; y la Figura 12C es un gráfico de la comparación de la variación del peso de comprimido con la uniformidad de contenido de comprimidos fabricados usando un fármaco activo con un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 47  $\mu\text{m}$ .

La Figura 13 representa un gráfico de superficie tridimensional del efecto de la fuerza de compactación en rodillos y la distribución de tamaño de partícula de fármaco activo sobre la fluidez y un gráfico de superficie tridimensional del efecto de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación sobre la fluidez.

La Figura 14 es un gráfico de dispersión de la fuerza de aplastamiento principal frente a la dureza del núcleo de comprimido, la abrasión, la disgregación y la disolución.

La Figura 15 es un espectro de RMN en  $^1\text{H}$  de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib en  $\text{d}_6$  DMSO.

La Figura 16 es un espectro de RMN en  $^{13}\text{C}$  de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib en  $\text{d}_6$  DMSO.

La Figura 17 es un espectro de RMN en  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib.

La Figura 18 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib.

La Figura 19 es un termograma de calorimetría de barrido diferencial de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib.

### Descripción detallada

De conformidad con algunos aspectos de la presente divulgación, se proporcionan, tal como se describe en el presente documento, núcleos de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica que comprenden al menos el 5 por ciento en peso ("% en peso") de un fármaco activo farmacéutico en partículas que es la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, en donde el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 65  $\mu\text{m}$ , una carga con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 60 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, un disgregante con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso y un lubricante con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y, opcionalmente, hasta el 10 % en peso de un aglutinante; en donde el núcleo de comprimido se puede obtener mediante compactación en rodillos de una mezcla previa del fármaco activo farmacéutico en partículas, el lubricante, el disgregante, la carga y, opcionalmente, el aglutinante mediante la aplicación de una fuerza de compactación de aproximadamente 1 kN/cm a aproximadamente 8 kN/cm; en donde los comprimidos presentan una tasa de disolución rápida, un tiempo de disgregación rápido, una dureza suficiente para resistir el astillado o el desmenuzamiento de los comprimidos durante el envasado y el almacenamiento y una resistencia a la abrasión suficiente para resistir la erosión o el astillado durante el recubrimiento. Asimismo, en el presente documento se describen procesos para la preparación de los núcleos de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica descritos en el presente documento.

El fármaco activo es la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib.

Un proceso de la presente divulgación se representa en la **Figura 1**. Tal como se representa, una carga **1**, un disgregante **2** y un lubricante **3** se desaglomeran mediante su paso a través de un tamiz **10** para formar un material de mezcla previa desaglomerado **15**. El material de mezcla previa desaglomerado **15** se combina con fármaco activo **16** en un aparato de mezclado **20** y se mixtura para formar una mezcla previa **25**. La mezcla previa **25** se granula en un aparato de granulación **30** (por ejemplo, mediante granulación, molienda y tamizado) para formar gránulos **35**. La carga **1**, el disgregante **2** y el lubricante **3** están presentes en los gránulos **35** como componentes intragranulares. El disgregante y el lubricante **3** se desaglomeran mediante su paso a través de un tamiz **40** para formar un material desaglomerado **45** que se combina con los gránulos **35** en un aparato de mezclado **50** y se mixtura para formar la mezcla final **55**. La mezcla final **55** se comprime en un aparato de compresión **60** para formar comprimidos con núcleo **65**. Los comprimidos con núcleo **65** se recubren con una mixtura de recubrimiento **71** en un aparato de recubrimiento de película **70** para formar comprimidos recubiertos **75**.

Tal como se usa en el presente documento, el término intragranular se refiere a un componente que se añade antes

de la granulación de tal manera que el componente se incorpora dentro de los gránulos. Tal como se usa adicionalmente en el presente documento, el término extragranular se refiere a un componente que se combina con los gránulos antes del aplastamiento, tal como en una prensa de comprimidos.

- 5 Otro proceso de la presente divulgación se representa en la **Figura 2**. Tal como se representa, la carga **1** y el disgregante **2A** se desaglomeran mediante su paso a través de un tamiz **10A** para formar una corriente **15A** que se añade a un aparato de mezclador **20A**. El fármaco activo **16** se añade al aparato de mezclador **20A**. La corriente **15A** y el fármaco activo **16** se mezclan, a continuación, para formar una mezcla previa primaria **21**. El lubricante **3A** se desaglomera mediante su paso a través de un tamiz **10B** para formar una corriente **15B** que se combina con la mezcla previa primaria **21** en el aparato de mezclador **20B**. La corriente **15B** y la primera mezcla previa **21** se mezclan, a continuación, para formar una mezcla previa **25**. En algunos aspectos de la divulgación, el tamiz **10A** y el tamiz **10B** son el mismo aparato y, en otros aspectos de la divulgación, el tamiz **10A** y el tamiz **10B** son aparatos diferentes. En más aspectos adicionales de la divulgación, el mezclador **20A** y el mezclador **20B** son el mismo aparato y, en otros aspectos de la divulgación, el mezclador **20A** y el mezclador **20B** son aparatos diferentes. La mezcla previa **25** se granula en seco en un aparato granulador **30** (por ejemplo, mediante granulación, molienda y tamizado) para formar gránulos **35**. El disgregante **2B** se desaglomera mediante su paso a través de un tamiz **40A** para formar una corriente **45A** que se combina con gránulos **35** en un aparato de mezclador **50A**. La corriente **45A** y los gránulos **35** se mezclan, a continuación, para formar una mezcla final primaria **51**. El lubricante **3B** se desaglomera mediante su paso a través de un tamiz **40B** para formar una corriente **45B** que se combina con la mezcla final primaria **51** en un aparato de mezclador **50B**. La corriente **45B** y la mezcla final primaria **51** se mezclan, a continuación, para formar una mezcla final **55**. En algunos aspectos de la divulgación, el disgregante **2A** y el disgregante **2B** son el mismo compuesto y, en otros aspectos de la divulgación, el disgregante **2A** y el disgregante **2B** son compuestos diferentes. En algunos aspectos adicionales de la divulgación, el lubricante **3A** y el lubricante **3B** son el mismo compuesto y, en otros aspectos de la divulgación, el lubricante **3A** y el lubricante **3B** son compuestos diferentes. En algunos aspectos de la divulgación, el tamiz **40A** y el tamiz **40B** son el mismo aparato y, en otros aspectos de la divulgación, el tamiz **40A** y el tamiz **40B** son aparatos diferentes. En algunos aspectos, el tamiz **10A** y el tamiz **40A** son el mismo tamiz y el tamiz **10B** y el tamiz **40B** son el mismo tamiz. En más aspectos adicionales de la divulgación, el mezclador **50A** y el mezclador **50B** son el mismo aparato y, en otros aspectos de la divulgación, el mezclador **50A** y el mezclador **50B** son aparatos diferentes. La mezcla final **55** se comprime en un aparato de compresión **60** para formar comprimidos con núcleo **65**. Una mezcla sólida con recubrimiento de película **91** se combina con agua **92** y se suspende en un aparato de suspensión **90** para formar una mezcla de recubrimiento de película **71**. Los comprimidos con núcleo **65** se recubren con una mezcla de recubrimiento **71** en un aparato de recubrimiento de película **70** para formar comprimidos recubiertos **75**. Los comprimidos recubiertos se envasan en recipientes **101** en aparatos de envasado **100**.
- 35 Un aspecto de fabricación particular de la presente divulgación se describe en la **Figura 11** y comprende las etapas de mezclado previo, granulación/molienda y tamizado, mezclado final, compresión y recubrimiento.

Con referencia a la **Figura 11**, se forma una mezcla previa en dos etapas. En una primera etapa, el monohidrato de lactosa intragranular, la croscarmelosa sódica intragranular y la celulosa microcristalina intragranular se tamizan para la desaglomeración y se cargan en un mezclador. La desaglomeración se puede realizar mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la materia, tales como el paso del material a través de un tamiz de malla de 1,0 mm, tal como usando un cribador vibratorio o un cribador en línea. A continuación, se carga la Forma A de hemifumarato de cobimetinib en el mezclador y el contenido del mezclador se mezcla a una velocidad de mezclado de 6 rpm durante 30 minutos. Los mezcladores y la carga de mezclador adecuada son tal como se describen con más detalle en cualquier otro sitio del presente documento. En una segunda etapa, se tamiza estearato de magnesio intragranular para la desaglomeración a través de un tamiz de malla de 0,5 mm y se carga en el mezclador y el contenido se mezcla a una velocidad de mezclado de 6 rpm durante 8 minutos para producir la mezcla previa. En algunos de tales aspectos, se fabrica un lote de mezcla previa adecuado para la producción de 420.000 comprimidos, en donde la mezcla previa comprende 22,982 kg de celulosa microcristalina, 15,322 kg de monohidrato de lactosa, 1,008 kg de croscarmelosa sódica y 0,126 kg de estearato de magnesio.

En referencia de nuevo a la **Figura 11**, la mezcla previa se granula en seco mediante compactación en rodillos, se muele y se tamiza a través de un tamiz de 1 mm tal como se describe con más detalle en cualquier otro sitio del presente documento. En algunos de tales aspectos, para un fármaco activo que tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] menor de 38  $\mu\text{m}$ , la fuerza de compactación en rodillos se establece en 2 kN/cm y el tamaño de separación es de 5 mm. En algunos otros de tales aspectos, para un fármaco activo que tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de al menos 38  $\mu\text{m}$ , la compactación en rodillos se establece entre 2 kN/cm y 4 kN/cm y el tamaño de separación es de 4 mm a 5 mm.

En referencia de nuevo a la **Figura 11**, se forma una mezcla final en dos etapas. En una primera etapa, la croscarmelosa sódica extragranular se tamiza a través de un tamiz de 1,0 mm para la desaglomeración, tal como se ha descrito anteriormente, y se combina con el granulado en un mezclador. El contenido del mezclador se mezcla a una velocidad de mezclado de 6 rpm durante 10 minutos. En una segunda etapa, se tamiza estearato de magnesio extragranular a través de un tamiz de 0,5 mm para la desaglomeración y se carga en el mezclador y el contenido se mezcla a 6 rpm durante 8 minutos para formar la mezcla final. En aspectos en donde se fabrica un lote de mezcla final adecuado para la producción de 420.000 comprimidos, la cantidad de croscarmelosa sódica extragranular es de

1,008 kg y la cantidad de estearato de magnesio extragranular de 0,63 kg.

De nuevo, en referencia a la **Figura 11**, la mezcla final se aplasta en una prensa, tal como una prensa de compresión rotativa, con una fuerza de aplastamiento principal de 14 kN a 19 kN para formar núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se recubren mediante pulverización con una suspensión de recubrimiento usando un aparato de recubrimiento en bandeja conocido en la técnica. En algunos de tales aspectos, en donde se fabrica un lote de mezcla final adecuado para la producción de 420.000 comprimidos, la suspensión de recubrimiento comprende 0,806 kg de alcohol polivinílico, 0,504 kg de dióxido de titanio, 0,407 kg de Macrogol/PEG 3350, 0,298 kg de talco y una cantidad adecuada de agua purificada para formar la suspensión de recubrimiento. En algunos otros de tales aspectos, la composición de recubrimiento es Opadry II White 85F18422. Se pueden preparar lotes de tamaños distintos de aquellos adecuados para la preparación de 420.000 comprimidos con las mismas relaciones de ingredientes.

### Descripción de los componentes del comprimido

#### 15 Fármaco activo

Las composiciones de comprimido de la presente divulgación comprenden aproximadamente el 5 % en peso o más de fármaco activo, tal como aproximadamente el 5 % en peso, aproximadamente el 10% en peso, aproximadamente el 15 % en peso, aproximadamente el 20 % en peso, aproximadamente el 25 % en peso, aproximadamente el 30 % en peso o aproximadamente el 35 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso o de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso. El fármaco activo es hemifumarato de cobimetinib. El hemifumarato de cobimetinib es anhidro, cristalino, se sabe que existe en una Forma A polimórfica individual y presenta un alto punto de fusión de aproximadamente 233 a 241 °C y una higroscopicidad baja. El cobimetinib, los métodos de preparación y los usos terapéuticos se divulgan en las publicaciones internacionales n.º WO 2007/044515, WO 2007/044615, WO 2014/027056 y WO 2014/059422.

El cobimetinib se considera que es un compuesto de permeabilidad moderada a alta de alta solubilidad con características de absorción/farmacocinéticas *in vivo* consistentes con la clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Los resultados de solubilidad de 24 horas del fármaco activo hemifumarato de cobimetinib en una gama de tampones en todo el intervalo de pH fisiológico, a 37 °C, se presentan en la Tabla A, a continuación. Un fármaco activo se considera altamente soluble cuando la concentración de dosis más alta es soluble en < 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5.

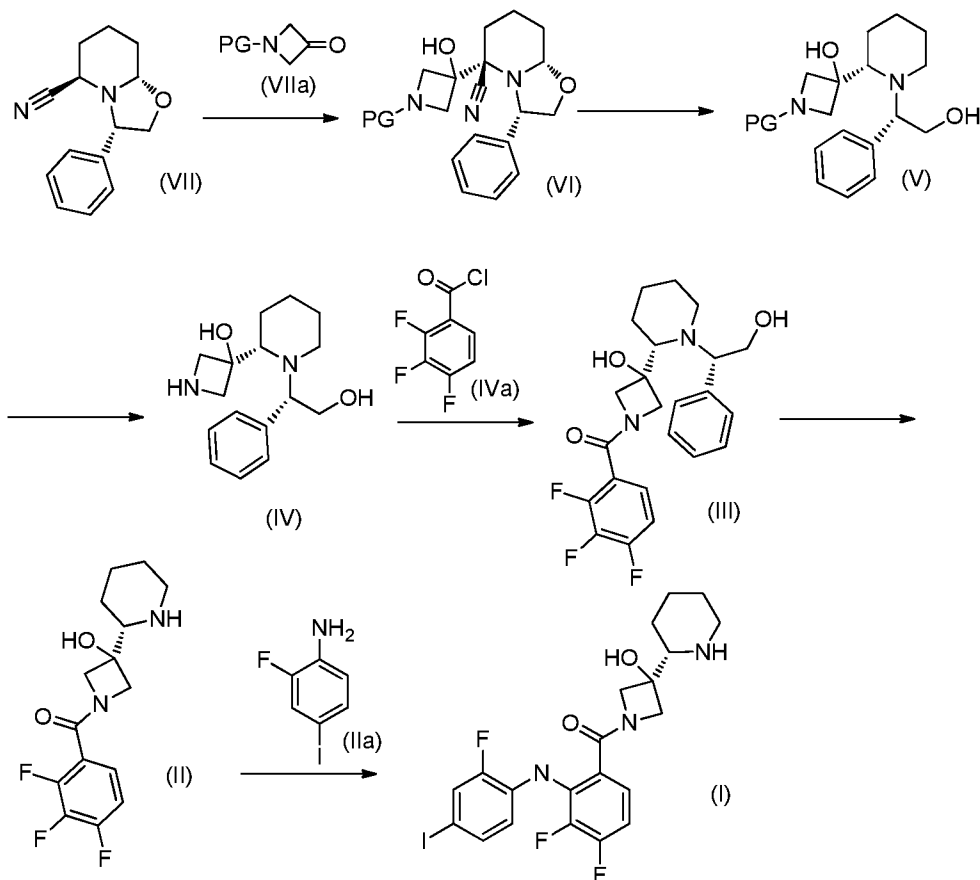
Tabla A

pH	Tampón	Solubilidad (mg/ml)	pH medido
Neutro	Agua	0,72	7,5
6,5	FaSSIF	0,48	6,4
5,0	FeSSIF	4,13	5,0
1,1	HCl 0,1 M	48,21	1,9
4,5	Acetato 50 mM	1,08	4,5
6,8	Fosfato 50 mM	0,78	6,8
7,5	Fosfato 50 mM	0,73	7,5

FaSSIF = líquido intestinal simulado en estado de ayunas; FeSSIF = líquido intestinal simulado en estado de alimentación.

El cobimetinib, compuesto (I) en el Esquema 1, se puede preparar tal como se describe en el documento WO 2014/059422 y tal como se representa generalmente en el Esquema 1. La reacción de (3S,5R,8aS)-3-fenil-hexahidro-oxazol[3,2-a]piridin-carbonitrilo (VII) disponible en el mercado con *tert*-butil-3-oxo-1-azetidincarboxilato (VIIa) disponible en el mercado en presencia de la base proporciona el compuesto (VI). El compuesto (VI) se trata con un agente reductor de hidruro, tal como el cianoborohidruro de sodio en presencia de ácido, seguido del tratamiento con hidróxido de sodio acuoso, para proporcionar el compuesto (V). La desprotección del compuesto (V) usando ácido da el compuesto (IV), que se acopla a cloruro de ácido (Iva) en presencia de una cantidad catalítica de piridina para proporcionar el compuesto (III). La hidrogenación del compuesto (III) produce el compuesto (II) derivado de piperidina. Finalmente, el acoplamiento del compuesto (II) con 2-fluoro-4-yodo anilina (IIa) produce cobimetinib.

Esquema 1



- 5 Se conocen diversas sales de cobimetinib, incluyendo las sales preparadas a partir de ácido benzoico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido acético y ácido orótico. En algunos aspectos de la divulgación, la sal es la sal de hemifumarato en donde una molécula de ácido fumárico forma una sal con dos moléculas de cobimetinib. Por tanto, aproximadamente 0,50, aproximadamente 0,51, aproximadamente 0,52 o aproximadamente 0,53 o de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido fumárico se usan por cada equivalente de cobimetinib para formar la sal de hemifumarato.
- 10

Las formas cristalinas de hemifumarato de cobimetinib se pueden preparar mediante diversos métodos que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, la cristalización o recristalización a partir de una mezcla de disolventes adecuada; la sublimación; el crecimiento a partir de una masa fundida; la transformación en estado sólido a partir de otra fase; la cristalización a partir de un líquido supercrítico; y la pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o la recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, la evaporación del disolvente; la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes; la siembra de cristales de una mezcla de disolventes sobresaturados del compuesto y/o la sal del mismo; la siembra de cristales de una mezcla de disolventes sobresaturados del compuesto y/o una sal del mismo; la liofilización de la mezcla de disolventes; y la adición de antisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden emplear técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas que incluyan polimorfos.

15

20

En el presente documento, se divulga la preparación de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, donde el cobimetinib se disuelve en un disolvente; el ácido fumárico se disuelve en un disolvente; la solución de cobimetinib se combina con la solución de ácido fumárico para formar la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib cristalina; y se recogen los cristales. Los disolventes pueden ser disolventes polares. Dependiendo de la solubilidad del ácido fumárico y/o cobimetinib en un disolvente particular, puede resultar necesario un calentamiento suave (40-80 °C) para garantizar una disolución completa. Por ejemplo, el ácido fumárico se puede disolver en un prótico, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol o similares), solo o en mezcla con uno o más disolventes distintos o con agua. Como alternativa, el ácido fumárico se puede disolver en un disolvente aprótico, tal como el tetrahidrofurano, el diclorometano o similares. De manera similar, el cobimetinib se puede disolver en diclorometano o un disolvente polar, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol o isopropanol o

25

30

similares), solo o en mixtura con uno o más disolventes distintos o con agua. A continuación, se añade la solución de ácido fumárico a la solución de cobimetinib y se deja reposar la mixtura resultante hasta que se forma un precipitado. En algunos casos, para acelerar la formación de cristales, la mixtura resultante se enfría o se añade un cristal simiente. En otros casos, se usa un antisolvente, tal como un disolvente de hidrocarburo no polar, tal como heptano o similar, para acelerar la formación de cristales.

En el presente documento, también se divulga la preparación de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, donde el cobimetinib se disuelve en un primer disolvente para formar una primera mixtura; el ácido fumárico se disuelve en un segundo disolvente para formar una segunda mixtura; la primera y la segunda mixturas se combinan con enfriamiento para formar los cristales en forma de un precipitado; y se recogen los cristales de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib cristalina. De nuevo, los disolventes que se emplean pueden ser disolventes polares. El primer y el segundo disolventes pueden ser iguales y pueden ser una mixtura de isopropanol y agua. En algunos casos, la relación de isopropanol respecto a agua es de 9:1. En otros casos, la relación de isopropanol respecto a agua es de 4:1. En otro caso, la relación de isopropanol respecto a agua es de 85:15. Normalmente, se usan aproximadamente de 7 a 11 equivalentes en peso del primer disolvente por cada equivalente en peso de cobimetinib y se usan de 2,0 a 3,0 equivalentes en peso del segundo disolvente por cada equivalente en peso de ácido fumárico. Más particularmente, se usan aproximadamente de 8 a 10 equivalentes en peso del primer disolvente por cada equivalente en peso de cobimetinib y se usan de 2,4 a 2,7 equivalentes en peso del segundo disolvente por cada equivalente en peso de ácido fumárico.

La solución de cobimetinib se puede filtrar (por ejemplo, carbón activado sólido) y, después de eso, combinar lentamente con la solución de ácido fumárico con calentamiento suave a una temperatura de aproximadamente 40-90 °C; más preferentemente de 60-85 °C; y más preferiblemente de 75-80 °C. Se pueden añadir cristales simientes a la mixtura de cobimetinib y ácido fumárico en un disolvente de propanol/agua. A fin de completar el proceso de cristalización, la mixtura se puede enfriar hasta aproximadamente 20 °C. Los cristales resultantes se pueden aislar mediante filtración o centrifugación.

En el presente documento, también se divulga la preparación de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, donde el cobimetinib se disuelve en un primer disolvente para formar una primera mixtura; el ácido fumárico se disuelve en un segundo disolvente para formar una segunda mixtura; la primera y la segunda mixturas se combinan, en donde la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib cristalina se forma mediante precipitación. En algunos de tales aspectos, el proceso comprende, además, añadir cristales simientes de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib a la mixtura.

En el presente documento, también se divulga la preparación de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, donde el hemifumarato de cobimetinib amorfo se disuelve en un disolvente con calentamiento suave a 65-80 °C y se enfría para formar cristales. Se pueden añadir a la mixtura cristales simientes de la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib. En algunos casos, la mixtura se puede enfriar hasta aproximadamente 20 °C. Los cristales resultantes se pueden aislar mediante filtración o centrifugación.

La sal de hemifumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il-metanona designada como Forma A se caracteriza por uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados de 175,3, 173,6, 117,5, 155,5 y 153,5, a  $\pm 0,2$  ppm, en el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) en  $^{13}\text{C}$  en estado sólido. Dicha sal se puede caracterizar por uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados de 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 y 14,5 a  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  en el patrón de difracción de rayos X (CuK $\alpha$   $\lambda=1,5418$  Å). Como alternativa, dicha sal se puede caracterizar por un espectro de RMN en  $^1\text{H}$  en  $d_6$  DMSO sustancialmente tal como se representa en la **Figura 15**. Como alternativa, dicha sal se puede caracterizar por un espectro de RMN en  $^{13}\text{C}$  en  $d_6$  DMSO sustancialmente tal como se representa en la **Figura 16**. Como alternativa, dicha sal se puede caracterizar por un espectro de RMN en  $^{13}\text{C}$  sustancialmente tal como se representa en la **Figura 17**. Las mediciones de RMN se pueden realizar adecuadamente en espectrómetros Bruker Avance de 600 y 400 MHz, en donde la máquina de 600 MHz puede estar equipada con una criosonda de gradiente z, TCI, de 5 mm y la máquina de 400 MHz puede estar equipada con una sonda de gradiente z, BBFO, de 5 mm. Se puede preparar una muestra mediante la disolución de 6 mg de la sal de fumarato cristalina de cobimetinib designada como Forma A en 0,75 ml de DMSO- $d_6$  (D, 99,8 %) en todos los experimentos de detección de protones. En RMN en  $^{13}\text{C}$  y RMN en  $^{19}\text{F}$ , se pueden disolver 62 mg en 0,75 ml de DMSO- $d_6$ .

Dicha sal se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD en inglés) sustancialmente de conformidad con el patrón mostrado en la **Figura 18**. Las mediciones de XRPD se pueden realizar usando un cristal individual montado en un bucle y medido a temperatura ambiente. Los datos se pueden recopilar en la línea de haz Swiss Light Source X10SA equipada con un detector DECTRIS Pilatus 6M con radiación sincrotrónica y los datos se procesan con el programa XDS. La estructura cristalina se puede resolver y refinar con ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe). En algunos de tales aspectos, los patrones de XRD se pueden registrar en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractómetro STOE STADI P (radiación CuK $\alpha$  [1,54 Å], monocromador primario, detector de tira de silicio, intervalo angular de 3° a 42°  $2\theta$ , aproximadamente 30 minutos de tiempo total de medición).

Como alternativa, dicha sal se puede caracterizar por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC en

inglés) sustancialmente de conformidad con la **Figura 19**. Los termogramas de DSC se pueden registrar usando un instrumento Mettler-Toledo (DSC820/821e/1; sensor FRS05), en donde aproximadamente 2-6 mg de una muestra se pueden colocar en bandejas de aluminio y sellar con tapas de aluminio. Las tapas se perforan automáticamente antes del calentamiento y las muestras se calientan con nitrógeno a una tasa de  $-263\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  ( $10\text{ K}/\text{min}$ ) hasta un máximo de  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Como alternativa, dicha sal se puede caracterizar por parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes: (1) sistema cristalino: tetragonal; (2) grupo espacial: P43212; (3) hábito cristalino: placas; (4) dimensiones de la celda unitaria:  $a = 7,8825\text{ \AA}$ ,  $b = 7,8825\text{ \AA}$ ,  $c = 76,846\text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^{\circ}$ ,  $\beta = 90^{\circ}$ ,  $\gamma = 90^{\circ}$ ; (5) temperatura:  $19,85\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $293\text{ K}$ ); (6) volumen de celda:  $4.774,7\text{ \AA}^3$ ; (7) moléculas en la celda: 8; y (8) densidad:  $1,637\text{ g}/\text{cm}^3$ .

Basándose en la evidencia experimental hasta la fecha, se ha descubierto que la distribución de tamaño de partícula ("PSD" en inglés) del fármaco activo puede afectar al contenido y la uniformidad de los comprimidos de dosificación a través de una influencia en la procesabilidad durante el aplastamiento del comprimido (fluidez de la mezcla, peso del comprimido y variabilidad principal de la fuerza de aplastamiento) y en el aspecto del comprimido. En particular, se ha descubierto que la PSD influye en la adherencia a los equipos de proceso y las propiedades de flujo variables.

Un fármaco activo con un pequeño  $D[v, 0,5]$  se ha descubierto que conduce a defectos en el aspecto del comprimido, lo que podría tener un impacto en el cumplimiento por parte del paciente. Basándose en la evidencia experimental hasta la fecha, se ha descubierto que un límite inferior para el fármaco activo  $D[v, 0,5]$  de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$ , en combinación con el control de la fuerza y el tamaño de separación de la compactación en rodillos (tal como se describe con más detalle en el presente documento) y en combinación adicional con la fuerza de aplastamiento principal durante las operaciones de la unidad de aplastamiento de comprimidos (tal como se describe con más detalle en el presente documento), permite un aspecto aceptable de los comprimidos con recubrimiento de película. Se ha descubierto, además, que una tendencia positiva con respecto a la procesabilidad del producto farmacéutico y el aspecto del comprimido resulta del aumento del tamaño de partícula del fármaco activo. Basándose en la evidencia experimental hasta la fecha, el aumento del tamaño de partícula del fármaco activo hasta un tamaño de partícula definido mediante  $D[v, 0,9]$  de aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , da como resultado una tendencia positiva con respecto a la procesabilidad aceptable del producto farmacéutico y el aspecto del comprimido con un  $D[v, 0,9]$  de aproximadamente  $150\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $200\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $250\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $300\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $350\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $400\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $450\text{ }\mu\text{m}$  o aproximadamente  $500\text{ }\mu\text{m}$ . Tal como se usa en el presente documento, el  $D[v, 0,5]$  representa el valor de tamaño de una partícula en el que el 50 % de una muestra de una pluralidad de partículas se encuentra por debajo. Como alternativa a lo indicado, el  $D[v, 0,5]$  se refiere al diámetro de partícula medio. el  $D[v, 0,9]$  representa el valor de tamaño de una partícula en el que el 90 % de una muestra de una pluralidad de partículas se encuentra por debajo.

De conformidad con la presente divulgación, el  $D[v, 0,5]$  es de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $30\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $35\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $40\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $55\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $60\text{ }\mu\text{m}$  o aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$  e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $27\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $40\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $27\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $40\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $30\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $40\text{ }\mu\text{m}$  o de  $32\text{ }\mu\text{m}$  a  $38\text{ }\mu\text{m}$ .

De conformidad adicional con la presente divulgación, el  $D[v, 0,9]$  es de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $55\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $60\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $70\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $75\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $80\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $85\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $90\text{ }\mu\text{m}$  o aproximadamente  $95\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $150\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $200\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $250\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $300\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $350\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $400\text{ }\mu\text{m}$ , aproximadamente  $450\text{ }\mu\text{m}$  o aproximadamente  $500\text{ }\mu\text{m}$  e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $500\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $400\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $300\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $200\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $44\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $60\text{ }\mu\text{m}$ , de  $49\text{ }\mu\text{m}$  a  $56\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $65\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $45\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $80\text{ }\mu\text{m}$ , de  $44\text{ }\mu\text{m}$  a  $77\text{ }\mu\text{m}$ , de aproximadamente  $75\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$  o de  $77\text{ }\mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$ .

El tamaño de partícula del fármaco activo se puede medir de manera adecuada mediante métodos de difracción láser conocidos en la técnica. En algunos de tales métodos, un instrumento de difracción láser MasterSizer 2000 o MasterSizer 3000 (Malvern Instruments), un Hydro 2000S, un Hydro 2000S<sup>+</sup> o una unidad de dispersión Hydro MV (Malvern Instruments) y un medio de dispersión que comprende una solución de n-heptano de  $5\text{ g}/\text{l}$  de Span85 son adecuados para la medición de la distribución de tamaño de partícula. El soporte lógico del instrumento calcula el gráfico de tamaño inferior acumulativo de acuerdo con la teoría de Fraunhofer. La gráfica de tamaño inferior acumulativo Q3 (X) indica la proporción estandarizada (en porcentaje de volumen/volumen) de las partículas (basándose en la cantidad total) que son más pequeñas que el diámetro de partícula X.

## Carga

Los comprimidos de la presente divulgación comprenden cargas. Las cargas se usan para el aplastamiento directo (compresión) de los gránulos de la presente divulgación preparados mediante granulación en seco y constituyen el componente principal de los presentes comprimidos. Las cargas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo y sin limitación, azúcares y alcoholes de azúcar, celulósicos y otras cargas. Los ejemplos no limitantes de azúcares y alcoholes de azúcar adecuados incluyen dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, maltodextrina, manitol, isomaltitol, sorbitol, sacarosa, esferas de azúcar, xilitol, fructosa, lactitol, eritritol, maltitol, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, maltosa, celobiosa, trehalosa y rafinosa. Los ejemplos no limitantes de celulósicos incluyen celulosa microcristalina ("MCC" en inglés) y MCC silicificada. Los ejemplos no limitantes de otras cargas incluyen carbonato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio, quitina, quitosano, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, silicato de aluminio y magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, talco y fosfato cálcico dibásico y tribásico. La carga puede ser lactosa, MCC, MCC silicificada, fosfato cálcico dibásico, manitol, isomaltitol, almidón pregelatinizado y combinaciones de los mismos.

La carga puede ser lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa), MCC y combinaciones de las mismas. Basándose en los resultados experimentales hasta la fecha, se ha descubierto que la carga de monohidrato de lactosa y su relación respecto a la MCC puede tener un efecto sobre la cantidad de finos presentes en la granulación, influyendo, por tanto, en la resistencia a la trituración y a la procesabilidad del comprimido. El contenido de carga total y la relación de lactosa respecto a MCC se pueden controlar en una relación determinada experimentalmente para optimizar las propiedades mecánicas del fármaco activo y los comprimidos formados a partir del mismo. La MCC experimenta una deformación plástica por aplastamiento. La MCC en la formulación se combina con el excipiente monohidrato de lactosa más frágil en una relación optimizada, que ayuda a gestionar las propiedades mecánicas del fármaco activo. La relación de lactosa respecto a MCC es de aproximadamente 4:1, aproximadamente 3,5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,25 o aproximadamente 1:1,5 e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,5:1. Los ejemplos no limitantes de MCC incluyen las calidades de Avicel® PH-101, PH-102, PH-105 y PH-200 disponibles a través de FMC Biopolymer. La MCC puede ser la calidad PH-101 que tiene una densidad aparente de 0,26 a 0,31, un grado de polimerización de no más de 350 y un tamaño de partícula (chorro de aire) de no más del 1 % en peso de malla +60 (250 micrómetros) y no más del 30 % en peso de malla +200 (75 micrómetros). Se ha demostrado que esta calidad proporciona alguna mejora en la capacidad de compactación en comparación con otras calidades, tales como PH-105. Véase la **Figura 3** que representa los resultados experimentales de los ensayos de capacidad de compactación de dos formulaciones de cobimetinib de la presente divulgación que contienen Avicel® PH-101 y Avicel® PH-105, respectivamente, en donde los resultados indican que la capacidad de compactación de comprimido se mejora a través del uso de Avicel® PH-101. Se cree, además, que la calidad PH-101 de MCC proporciona un flujo mejorado y un ángulo de reposo más bajo en comparación con otras calidades de MCC.

El contenido total de carga basado en el peso del núcleo de comprimido es de aproximadamente el 60 % en peso, aproximadamente el 61 % en peso, aproximadamente el 62 % en peso, aproximadamente el 63 % en peso, aproximadamente el 64 % en peso, aproximadamente el 65 % en peso, aproximadamente el 66 % en peso, aproximadamente el 67 % en peso, aproximadamente el 68 % en peso, aproximadamente el 69 % en peso, aproximadamente el 70 % en peso, aproximadamente el 71 % en peso, aproximadamente el 72 % en peso, aproximadamente el 73 % en peso, aproximadamente el 74 % en peso, aproximadamente el 75 % en peso, aproximadamente el 76 % en peso, aproximadamente el 77 % en peso o aproximadamente el 78 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 60 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso, de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso o de aproximadamente el 71 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso.

## Disgregante

El disgregante se usa para garantizar una rápida disgregación del comprimido. Esto se logra a través de un rápido hinchamiento cuando entra en contacto con medios acuosos. El disgregante se puede añadir de manera adecuada a la mezcla previa antes de la granulación, formando, de este modo, el disgregante intragranular. Adicionalmente, el disgregante se puede combinar con la mezcla previa granulada antes de la compresión, formando, de este modo, un disgregante extragranular. Los disgregantes se conocen en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen: almidones modificados, tales como almidón de carboximetilo sódico (glicolato de almidón sódico); polivinilpirrolidonas reticuladas, tales como crospovidona; celulosas modificadas, tales como croscarmelosa sódica; ácido alginico reticulado; gomas, tales como goma gelano y goma xantano; silicato de calcio. El disgregante puede ser croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico combinaciones de los mismos. El disgregante puede ser croscarmelosa

sódica, glicolato de almidón sódico combinaciones de los mismos.

La carga total de disgregante de comprimido basada en el peso del núcleo de comprimido puede ser de aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 3 % en peso, aproximadamente el 4 % en peso, aproximadamente el 5 % en peso, aproximadamente el 6 % en peso o aproximadamente el 7 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso. La carga total de disgregante intragranular de comprimido puede ser de aproximadamente el 0,1 % en peso, aproximadamente el 0,25 % en peso, aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 0,75 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 1,5 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 2,5 % en peso o aproximadamente el 3 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso. La carga total de disgregante extragranular de comprimido puede ser de aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 1,25 % en peso, aproximadamente el 1,5 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 2,5 % en peso o aproximadamente el 3 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso. Como alternativa a lo indicado, en divulgaciones dirigidas a la combinación de disgregante intragranular y extragranular, la relación en peso del disgregante intragranular respecto al disgregante extragranular es de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1. Basándose en los resultados experimentales hasta la fecha, se cree que los niveles más altos de disgregante produjeron comprimidos con tiempos de disgregación relativamente más cortos y una dureza reducida del comprimido.

#### Lubricante

Se añaden lubricantes a las composiciones para la compresión con el fin de reducir la fricción entre las superficies de los equipos de fabricación y las de los sólidos orgánicos en la composición de comprimido, promover la eyección de la prensa de comprimidos, influir en la dinámica de los procesos de granulación en seco y compresión e influir en las propiedades mecánicas de los comprimidos. Los lubricantes se pueden añadir de manera adecuada a la mezcla previa antes de la granulación, formando, de este modo, un lubricante intragranular. Adicionalmente, los lubricantes se pueden combinar con una mezcla previa granulada antes de la compresión, formando, de este modo, un lubricante extragranular. Los lubricantes son conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, polietilén glicol (4000-6000) y lauril sulfato de sodio. El lubricante puede ser estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y combinaciones de los mismos.

La carga total de lubricante de comprimido, sobre una base de núcleo de comprimido, puede ser de aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 1,5 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 2,5 % en peso, aproximadamente el 3 % en peso, aproximadamente el 3,5 % en peso, aproximadamente el 4 % en peso, aproximadamente el 4,5 % en peso o aproximadamente el 5 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso. La carga total de lubricante intragranular de comprimido puede ser de aproximadamente el 0,1 % en peso, aproximadamente el 0,15 % en peso, aproximadamente el 0,2 % en peso, aproximadamente el 0,25 % en peso, aproximadamente el 0,3 % en peso, aproximadamente el 0,4 % en peso, aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 0,75 % en peso o aproximadamente el 1 % en peso en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,75 % en peso o de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso. La carga total de lubricante extragranular de comprimido puede ser de aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 0,75 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 1,25 % en peso, aproximadamente el 1,5 % en peso, aproximadamente el 1,75 % en peso,

aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 2,25 % en peso o aproximadamente el 2,5 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 0,75 % en peso a aproximadamente el 2,25 % en peso, de aproximadamente el 0,75 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 1,75 % en peso o de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso. El lubricante puede estar presente intragranularmente a niveles que varían del 0,25 % al 0,50 % y extragranularmente a niveles que varían del 1,25 % al 1,50 % a una carga total del 1,5 % al 2,0 %.

### Recubrimiento de comprimido

Los comprimidos de la presente divulgación (núcleos de comprimido) se recubren preferentemente con un recubrimiento de película para proporcionar comprimidos que son predominantemente insípidos e inodoros y fáciles de tragar. Además, el recubrimiento de película evita la formación de polvo fino durante el envasado y garantiza la robustez durante el transporte. Las composiciones de recubrimiento comerciales son adecuadas para los fines de la presente divulgación e incluyen Opadry® YS-1-7003, Opadry® YS-1-18202 y Opadry® II White 85F18422. La superficie del núcleo de comprimido se puede recubrir con aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso o de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de un recubrimiento de película basado en el peso del núcleo de comprimido. El recubrimiento de película puede comprender: de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso, de aproximadamente el 35 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso o de aproximadamente el 38 % en peso a aproximadamente el 42 % en peso de un agente de recubrimiento (por ejemplo, alcohol polivinílico); de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso o de aproximadamente el 23,8 % en peso a aproximadamente el 26,3 % en peso de un pigmento (por ejemplo, dióxido de titanio); de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso o de aproximadamente el 19,2 % en peso a aproximadamente el 21,2 % en peso de un plastificante (por ejemplo, Macrogol/PEG3350); y de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso o de aproximadamente el 14,1 % en peso a aproximadamente el 15,5 % en peso de un agente antiadherente (por ejemplo, talco).

### Componentes opcionales

Los núcleos de comprimido de la presente divulgación pueden comprender, opcionalmente, un aglutinante para promover la unión y cohesión de los gránulos y comprimidos y funcionar para mejorar la dureza. Los aglutinantes se conocen en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa ("HPMC"), copovidona y povidona. El aglutinante puede ser copovidona, povidona, HMP, almidón pregelatinizado y combinaciones de los mismos. El aglutinante puede ser copovidona. El aglutinante está presente generalmente como componente intragranular en un contenido total basado en el peso del comprimido de aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 3 % en peso, aproximadamente el 4 % en peso, aproximadamente el 5 % en peso, aproximadamente el 6 % en peso, aproximadamente el 7 % en peso, aproximadamente el 8 % en peso, aproximadamente el 9 % en peso o aproximadamente el 10 % en peso, hasta aproximadamente el 10 % en peso, hasta aproximadamente el 8 % en peso, hasta aproximadamente el 6 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso.

Otros componentes opcionales del núcleo de comprimido incluyen talco (un antiadherente/deslizante), dióxido de silicio pirógeno (un antiadherente/deslizante), ácido cítrico (un ajustador del pH) y ácido tartárico (un ajustador del pH).

### Proceso de fabricación de comprimidos

El proceso de fabricación de compresión de la presente divulgación utiliza operaciones farmacéuticas estándares y convencionales, tales como el tamizado, el mezclado, la granulación en seco, el aplastamiento y el recubrimiento de película.

En un proceso de la presente divulgación representado en la **Figura 1**, la carga, el disgregante, el lubricante y el aglutinante (opcional, no se representa en la **Figura 1**) se seleccionan y combinan con un fármaco activo en un mezclador para formar una mezcla previa. En algunas divulgaciones opcionales, la carga y el disgregante se tamizan, se combinan con el fármaco activo y se mezclan durante un primer período de mezcla, seguido de una adición de lubricante tamizado y un mezclado en un segundo período de mezcla para formar la mezcla previa. La carga, el disgregante y el lubricante de la mezcla previa se denominan intragranulares. A continuación, la mezcla previa se procesa mediante compactación en rodillos, seguida de molienda y tamizado para formar un granulado. El granulado se combina con lubricante tamizado adicional y carga tamizada y se mezcla para formar una mezcla de compresión. El granulado se puede combinar con disgregante tamizado y mezclarse durante un primer período, seguido de la adición de lubricante tamizado y el mezclado en un segundo período de mezcla para formar la mezcla de compresión. El disgregante y el lubricante combinados con el granulado se denominan extragranulares. La mezcla de compresión se aplasta usando cualquier aparato de compresión adecuado conocido en la técnica para formar núcleos de

comprimido. Los núcleos de comprimido se recubren con una película para formar los comprimidos acabados.

En un proceso particular de la presente divulgación representado en la **Figura 2**, la carga intragranular (por ejemplo, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica y/o celulosa microcristalina) y el disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica y/o glicolato de almidón sódico) se tamizan y combinan con el fármaco activo y se mixturán (mezclan) en una primera etapa de mezclado previo. El primer material de mezcla se combina con lubricante tamizado (por ejemplo, estearato de magnesio y/o fumarato de sodio) y se mixtura (mezcla) en una segunda etapa de mezclado previo para formar la mezcla previa. La mezcla previa se granula mediante compactación en rodillos, se muele y se tamiza para formar un granulado. El granulado se combina con una carga extragranular tamizada y se mixtura (mezcla) en una primera etapa de mezclado final. El primer material de mezcla se combina con lubricante extragranular tamizado y se mixtura (mezcla) en una segunda etapa de mezclado final para formar una mezcla de compresión. La mezcla de compresión se aplasta usando cualquier aparato de compresión adecuado conocido en la técnica para formar núcleos de comprimido. El material de recubrimiento de película sólido se combina con un vehículo acuoso y se suspende. Los núcleos de comprimido se recubren con la suspensión de recubrimiento de película para formar los comprimidos acabados.

### Mezclado previo

El mezclado previo está diseñado para proporcionar una homogeneidad sustancial de los componentes intragranulares antes de la compactación en rodillos. Aquellos expertos en la materia conocen el equipo de mezclado previo y los parámetros de proceso relacionados que proporcionan mezclas esencialmente homogéneas y no creen que estos sean extremadamente fundamentales. Se conocen mezcladores adecuados en la técnica y cualquier aparato empleado normalmente en la industria farmacéutica para la mixtura uniforme de dos o más componentes, incluyendo los mezcladores en forma de V, los mezcladores de doble cono, los mezcladores de depósito (recipientes) y los mezcladores de tambor rotativo. El volumen del mezclador en combinación, el relleno del mezclador, la velocidad de rotación y el tiempo de rotación se pueden determinar de manera adecuada por parte de aquellos expertos en la materia, basándose en la experimentación de rutina, para lograr una mixtura de componentes esencialmente homogénea. El volumen de mezclador es, de manera adecuada, de 50 l, 100 l, 200 l, 250 l o más. La selección del relleno de mezclador permite la convección y el movimiento tridimensional del material y es, de manera adecuada, de aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 % o aproximadamente el 70 % e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 65 %, del 32 % al 53 % o del 32 % al 40 %. El tiempo de mezcla es, de manera adecuada, de 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min o más. La tasa de rotación es, de manera adecuada, por ejemplo, de 2 rpm, 3 rpm, 4 rpm, 5 rpm, 6 rpm, 7 rpm, 8 rpm, 9 rpm o 10 rpm.

La carga, el lubricante y los disgregantes normalmente se desaglomeran mediante tamizado antes del mezclado. Los métodos de tamizado son conocidos por aquellos expertos en la materia.

En un ejemplo de un aspecto de mezcla previa particular de la divulgación, la carga (por ejemplo, monohidrato de lactosa y MCC) y el disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica) se desaglomeran mediante tamizado y se combinan con el fármaco activo (por ejemplo, hemifumarato de cobimetinib) en un mezclador y el contenido de mezclador se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 30 minutos) a una tasa de rotación fija (por ejemplo, 6 rpm). El lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se desaglomera mediante tamizado y se añade a un mezclador que contiene en mixtura la carga, el disgregante y el fármaco activo. El contenido de mezclador se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 8 minutos) a una tasa de rotación fija (por ejemplo, 6 rpm) para formar la mezcla previa.

En otro ejemplo de una divulgación de mezcla previa, el fármaco activo (por ejemplo, hemifumarato de cobimetinib) se mezcla con un disgregante desaglomerado (por ejemplo, croscarmelosa sódica) durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 5 minutos a 6 rpm). Se añade un aglutinante desaglomerado opcional (por ejemplo, copovidona) al mezclador y el contenido se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 15 minutos a 6 rpm). Se añade una carga desaglomerada (por ejemplo, lactosa y MCC) al mezclador y el contenido se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 15 minutos a 6 rpm). Se añade lubricante desaglomerado (por ejemplo, estearato de magnesio) al mezclador y el contenido se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 2 minutos).

### Granulación y apresto

La granulación y el apresto se pueden lograr usando cualquier medio adecuado conocido por aquellos expertos en la materia. La granulación y el apresto pueden comprender granulación en seco, molienda y tamizado (granulometría). La granulación en seco puede ser la compactación en rodillos.

La granulación y el apresto mejoran las características de flujo y aplastamiento de la mixtura de fármaco activo y excipientes. La compactación en rodillos es un proceso en donde se hace que las partículas de polvo de mezcla previa se adhieran entre sí, lo que da como resultado entidades de múltiples partículas granulares más grandes. La compactación en rodillos comprende, generalmente, tres operaciones unitarias que incluyen un sistema de

alimentación, una unidad de compactación y una unidad de molienda/granulometría. En la unidad de compactación, la mezcla previa se compacta entre rodillos que giran en sentido contrario a las agujas del reloj mediante la aplicación de una fuerza de compactación en rodillos (expresada en kN/cm) para formar una masa formada de material compactado, tal como una cinta o una lámina. La distancia entre los rodillos se define como el ancho de separación. La cinta formada de material compactado se procesa en una unidad de reducción de tamaño mediante su molienda para formar gránulos que se tamizan para producir una pluralidad de gránulos que tienen una distribución de tamaño de partícula deseada.

El equipo de molienda y compactación en rodillos está disponible en el mercado a través de varios fabricantes, incluyendo Gerteis, Fitzpatrick®, Freund-Vector. Este equipo proporciona, generalmente, el control de la fuerza de compactación en rodillos, el ancho de separación, la velocidad de rodillo y la tasa de alimentación. Las superficies del rodillo pueden ser lisas y estar moleteadas o una superficie del rodillo puede ser lisa y la otra superficie del rodillo puede estar moleteada. En cualquiera de los diversos aspectos, la mezcla previa se carga en una tolva de alimentación del compactador en rodillos. La compactación en rodillos se realiza con una fuerza y un tamaño de separación especificados y el proceso se ejecuta preferentemente con un control de separación. Las cintas formadas se muelen a través de un tamiz para producir gránulos. El tamiz puede ser integral al molino.

Sin quedar ligados a teoría particular alguna, se cree que las propiedades de la cinta y los gránulos formados a partir de la misma se ven afectados por la combinación de la compactación en rodillos y las variables de molienda, incluyendo la fuerza de compactación en rodillos, el ancho de separación, el rendimiento de masa de material, el tamaño de tamiz y la uniformidad y composición de la mezcla previa. Se cree, además, que las propiedades de la cinta formada (tal como las influenciadas por el tamaño de separación, la fuerza de compactación en rodillos, etc.) influye en el aspecto de comprimido debido, entre otros efectos, a la formación de película por punzón/adherencia. Se cree, además, que las variables de compactación en rodillos pueden influir en la distribución de tamaño de partícula de los gránulos, la densidad de los gránulos (por tanto, la capacidad de aplastamiento) y el flujo de los gránulos. Se cree que el tamaño de separación de la compactación en rodillos tiene un impacto en la cohesión de las partículas de la mezcla final, conduciendo un tamaño de separación más pequeño a gránulos con una mayor tendencia a adherirse. Se cree, además, que un tamaño de separación más pequeño puede dar como resultado la formación de película sobre los punzones durante el aplastamiento del comprimido y la producción de comprimidos con defectos de aspecto. Se cree que la fuerza de compactación en rodillos influye en la densificación de la mezcla previa durante la granulación, afecta a las propiedades de los gránulos y afecta a la disolución *in vitro* de los comprimidos resultantes. La evidencia experimental indica que la disminución de la fuerza de compactación en rodillos produce una mezcla final con mejor fluidez, lo que conduce a una variabilidad reducida en la fuerza de aplastamiento principal y el peso del comprimido y un control aumentado de la uniformidad de las unidades de dosificación. El tamaño del tamiz de molienda afecta a la distribución de tamaño de partícula de los gránulos, lo que puede afectar a la fluidez y puede afectar a la uniformidad de las unidades de dosificación. Por ejemplo, en algunas condiciones, un flujo deficiente podría causar segregación en la tolva de alimentación de compresión y/o durante la alimentación. Además, un flujo deficiente también podría afectar al llenado del troquel de compresión con la variación concomitante del peso del comprimido. Se cree que la disgregación del comprimido no se ve afectada, generalmente, por el tamaño de partícula de los gránulos en las realizaciones de comprimido en donde el disgregante está presente tanto intra como extragranularmente.

Se cree que la combinación de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación influye en la densidad de la cinta/el gránulo, especialmente a medida que se reduce la separación, y afecta en la disolución *in vitro* de los comprimidos resultantes. El tamaño de separación, junto con la fuerza de compactación en rodillos, también se ha observado que afecta a la tendencia de adherencia de la mezcla final durante el aplastamiento del comprimido y la producción de comprimidos con defectos de aspecto. El aumento del tamaño de separación y la disminución de la fuerza de compactación en rodillos produce una mezcla final con una menor tendencia de adherencia y conduce a un aspecto de comprimido mejorado.

El tamaño de separación puede ser de aproximadamente 2 mm, aproximadamente 3 mm, aproximadamente 4 mm o aproximadamente 5 mm e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm. Basándose en la evidencia experimental hasta la fecha, tales tamaños de separación son generalmente suficientes para reducir la adherencia. La fuerza de compactación en rodillos es de aproximadamente 1 kN/cm, aproximadamente 2 kN/cm, aproximadamente 3 kN/cm, aproximadamente 4 kN/cm, aproximadamente 5 kN/cm, aproximadamente 6 kN/cm, aproximadamente 7 kN/cm o aproximadamente 8 kN/cm e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 1 kN/cm a aproximadamente 8 kN/cm, de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 5 kN/cm o de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 4 kN/cm. Basándose en la evidencia experimental, Se ha descubierto que los parámetros de compactación en rodillos de la presente divulgación permiten una compensación suficiente de las propiedades del fármaco activo en cargas de mezcla previa así como del control de las propiedades de los gránulos para lograr un proceso de aplastamiento de comprimidos óptimo.

El tamaño del tamiz de molienda puede ser de 0,5 mm, 0,75 mm, 1,0 mm, 1,25 mm, 1,5 mm, 1,75 mm, 2,0 mm, 2,25 mm o 2,5 mm e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,0 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm,

de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,25 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 2,0 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,25 mm. A veces, se usa un tamiz de molienda de 1,0 mm.

5 La densidad en la separación de la cinta (definida como el rendimiento de la cinta por tiempo operativo dividido por el volumen calculado por tiempo) es el resultado de la combinación de los parámetros de compactación en rodillos y se cree que está correlacionada con las propiedades de los gránulos y con la procesabilidad durante el aplastamiento de los comprimidos. La densidad en la separación de la cinta es de aproximadamente 0,85 g/ml, aproximadamente 0,9 g/ml, aproximadamente 0,95 g/ml, aproximadamente 1,0 g/ml, aproximadamente 1,05 g/ml, aproximadamente 1,1 g/ml, aproximadamente 1,15 g/ml, aproximadamente 1,2 g/ml, aproximadamente 1,25 g/ml o aproximadamente 1,3 g/ml e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 0,85 g/ml a aproximadamente 1,3 g/ml, de aproximadamente 0,9 g/ml a aproximadamente 1,25 g/ml, de aproximadamente 0,95 g/ml a aproximadamente 1,2 g/ml. Se puede seleccionar y controlar la densidad en la separación de la cinta baja de aproximadamente 0,85 g/ml a aproximadamente 0,95 g/ml o de aproximadamente 0,9 g/ml a aproximadamente 0,95 g/ml. Se puede seleccionar y controlar la densidad en la separación de la cinta en el punto central de aproximadamente 0,95 g/ml a aproximadamente 1,1 g/ml, de aproximadamente 0,95 g/ml a aproximadamente 1,05 g/ml, de aproximadamente 1 g/ml a aproximadamente 1,10 g/ml o de aproximadamente 1 g/ml a aproximadamente 1,05 g/ml. Se puede seleccionar y controlar la densidad en la separación de la cinta alta de aproximadamente 1,1 g/ml a aproximadamente 1,3 g/ml, de aproximadamente 1,1 g/ml a aproximadamente 1,25 g/ml, de aproximadamente 1,1 g/ml a aproximadamente 1,2 g/ml, de aproximadamente 1,1 g/ml a aproximadamente 1,15 g/ml, de aproximadamente 1,15 g/ml a aproximadamente 1,3 g/ml, de aproximadamente 1,15 g/ml a aproximadamente 1,25 g/ml o de aproximadamente 1,15 g/ml a aproximadamente 1,2 g/ml.

25 En un fármaco activo con una PSD D [v, 0,5] de aproximadamente 25 µm a aproximadamente 40 µm o de 27 µm a 37 µm, se pueden usar, de manera adecuada, una fuerza de compactación en rodillos de 2 kN/cm y un tamaño de separación de 5 mm para la granulación. En un fármaco activo con una PSD D [v, 0,5] de aproximadamente 40 µm a aproximadamente 65 µm o de 38 µm a 65 µm, se pueden usar, de manera adecuada, una fuerza de compactación en rodillos de 2 a 4 kN/cm y un tamaño de separación de 4 a 5 mm para la granulación.

### 30 Mezclado final

En la etapa de mezclado final, los gránulos formados mediante compactación en rodillos y molienda se cargan en un mezclador y cualquier porción extragranular del disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica) y el lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se añade al mezclador para formar una mixtura. La etapa de mezclado final proporciona una distribución esencialmente homogénea de cualquier disgregante y lubricante externo y proporciona una procesabilidad aceptable durante el aplastamiento de los comprimidos. Los mezcladores y las variables de proceso relacionadas adecuadas se han descrito anteriormente.

40 El disgregante se puede desaglomerar antes de la adición al mezclador y el disgregante se mezcla con los gránulos en un primer conjunto de condiciones de mezclado (por ejemplo, durante 10 minutos a 6 rpm). En una segunda etapa de mezclado final, el lubricante se desaglomera y se añade al mezclador y se mezcla en un segundo conjunto de condiciones de mezclado (por ejemplo, durante aproximadamente 8 minutos a 6 rpm).

45 La densidad aparente de la mezcla final puede ser de aproximadamente 0,4 g/ml, aproximadamente 0,45 g/ml, aproximadamente 0,5 g/ml, aproximadamente 0,55 g/ml, aproximadamente 0,6 g/ml, aproximadamente 0,65 g/ml, aproximadamente 0,7 g/ml o aproximadamente 0,75 g/ml e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 0,4 g/ml a aproximadamente 0,75 g/ml, de aproximadamente 0,45 g/ml a aproximadamente 0,7 g/ml o de 0,51 g/ml a 0,63 g/ml. La mezcla final es preferentemente de flujo fácil o libre y tiene un coeficiente en función del flujo de al menos 4.

### Compresión

55 En la etapa de compresión, se llena un molde de troquel de compresión con un material de mezcla final y la mixtura se aplasta para formar un núcleo de comprimido que se eyecta. Las prensas de comprimidos adecuadas son conocidas en la materia y están disponibles en el mercado a través de, por ejemplo, Riva-Piccola, Fette, Bosch Packaging Technology, GEA y Natoli Engineering Company. Generalmente, cada comprimido se prepara mediante el prensado de los gránulos dentro de un troquel, compuesta de acero endurecido. El troquel tiene una forma de disco con un agujero pasante en el centro. El polvo se aplasta en el centro del troquel mediante dos punzones de acero endurecido que encajan en la parte superior e inferior del troquel, formando, de este modo, el comprimido. El aplastamiento del comprimido se puede realizar en dos fases, implicando la primera fase, el aplastamiento previo, el apisonamiento del polvo y la compactación de la mezcla ligeramente antes de la aplicación de la fuerza de aplastamiento principal para la formación de comprimidos. El comprimido se eyecta del troquel después del aplastamiento.

65 La fuerza de aplastamiento principal afecta a las características del comprimido, tales como la dureza y el aspecto. La fuerza de aplastamiento principal tiene, además, un impacto en la adherencia de la mezcla final al utillaje de los

comprimidos durante el aplastamiento, conduciendo una fuerza aumentada a una adherencia reducida y, por tanto, menos comprimidos con defectos de aspecto. Además, la capacidad de aplastamiento de la mezcla final puede afectar a la calidad (tal como la presencia o ausencia de defectos) del núcleo de comprimido resultante. Los parámetros de procesamiento de aplastamiento, tales como la fuerza de aplastamiento y el tiempo de ciclo, también pueden tener un impacto. Los atributos del material de mezcla final y los parámetros del proceso de aplastamiento también pueden tener un impacto en la variabilidad del peso y el contenido del comprimido. Además, las variaciones en los atributos del material de mezcla final de entrada y los parámetros de procesamiento de aplastamiento pueden tener un impacto en la variabilidad del peso del comprimido, que está directamente relacionada con la uniformidad de las unidades de dosificación. Además, los atributos de la calidad del núcleo de comprimido, tales como la dureza, friabilidad y porosidad, están relacionados con la disolución y se ven afectados por los parámetros de procesamiento de aplastamiento.

La fuerza de aplastamiento puede ser de aproximadamente 5 kN, aproximadamente 6 kN, aproximadamente 7 kN, aproximadamente 8 kN, aproximadamente 9 kN, aproximadamente 10 kN, aproximadamente 11 kN, aproximadamente 12 kN, aproximadamente 13 kN, aproximadamente 14 kN, aproximadamente 15 kN, aproximadamente 16 kN, aproximadamente 17 kN, aproximadamente 18 kN, aproximadamente 19 kN o aproximadamente 20 kN e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 5 kN a aproximadamente 20 kN, de aproximadamente 14 kN a aproximadamente 19 kN, de aproximadamente 14 kN a aproximadamente 18 kN o de aproximadamente 8 kN a aproximadamente 13 kN. En algunos aspectos de la divulgación, se pueden formar comprimidos que comprendan aproximadamente 60 mg del fármaco activo a una fuerza de aplastamiento de aproximadamente 14 kN a aproximadamente 18 kN. En otros aspectos de la divulgación, se pueden formar comprimidos que comprendan aproximadamente 20 mg del fármaco activo a una fuerza de aplastamiento de aproximadamente 8 kN a aproximadamente 13 kN.

## 25 **Recubrimiento de película**

Los núcleos de comprimido se recubren con película para garantizar que los comprimidos sean esencialmente insípidos e inodoros y que sean fáciles de tragar. El recubrimiento de película también evita la formación de polvo fino durante el envasado y garantiza la robustez durante el transporte. El recubrimiento de película se puede realizar de manera adecuada mediante métodos conocidos en la materia, tales como recubrimiento en bandeja. El equipo de recubrimiento adecuado incluye, sin limitación, un Glatt GC1000S.

Los núcleos de comprimido se pueden cargar en una bandeja de recubrimiento y calentarse hasta una temperatura diana. La suspensión de recubrimiento se prepara hasta un contenido de sólidos diana. Una vez que los comprimidos se encuentran dentro del intervalo de temperatura diana, la rotación del tambor y la pulverización se ejecutan a tasas diana diseñadas para lograr una ganancia de peso predeterminedada de aproximadamente el 3 % en peso, aproximadamente el 4 % en peso o aproximadamente el 5 % en peso. La temperatura del aire de salida se mantiene en un intervalo para garantizar que la temperatura del producto diana se obtenga durante todo el recubrimiento. Una vez que se completa la pulverización, los comprimidos recubiertos se secan y enfrían antes de la descarga de los comprimidos recubiertos con película. El contenido de sólidos de una suspensión de recubrimiento es, de manera adecuada, de aproximadamente el 12 % en peso, aproximadamente el 13 % en peso, aproximadamente el 14 % en peso, aproximadamente el 15 % en peso, aproximadamente el 16 % en peso, aproximadamente el 17 % en peso, aproximadamente el 18 % en peso, aproximadamente el 19 % en peso o aproximadamente el 20 % en peso e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente el 12 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso o de aproximadamente el 14 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso. La tasa de pulverización de recubrimiento por kg de núcleos de comprimido es de aproximadamente 0,8, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,1. La temperatura de recubrimiento es, de manera adecuada, de aproximadamente 35 °C, aproximadamente 39 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 47 °C, aproximadamente 48 °C, aproximadamente 49 °C, aproximadamente 50 °C o aproximadamente 55 °C e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 39 °C a aproximadamente 47 °C. La velocidad de rotación de bandeja es, de manera adecuada, de aproximadamente 2 rpm, aproximadamente 4 rpm, aproximadamente 5 rpm, aproximadamente 8 rpm, aproximadamente 10 rpm, aproximadamente 12 rpm, aproximadamente 15 rpm o aproximadamente 20 rpm e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 rpm, de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 rpm o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 rpm. El volumen de aire de entrada varía con el tamaño del lote y es, de manera adecuada, de aproximadamente 300 m<sup>3</sup>/h, aproximadamente 450 m<sup>3</sup>/h, aproximadamente 600 m<sup>3</sup>/h, aproximadamente 750 m<sup>3</sup>/h, aproximadamente 1.000 m<sup>3</sup>/h, aproximadamente 1.250 m<sup>3</sup>/h o aproximadamente 1.500 m<sup>3</sup>/h e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.500 m<sup>3</sup>/h, de aproximadamente 450 a aproximadamente 1.200 m<sup>3</sup>/h o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.250 m<sup>3</sup>/h.

## 65 **Núcleos de comprimido y comprimidos recubiertos**

El núcleo de comprimido puede comprender los componentes y los intervalos de concentración en % en peso, tal

## ES 2 969 014 T3

como se indica en la Tabla B.

Tabla B

Componente	1 <sup>er</sup> intervalo	2 <sup>o</sup> intervalo	3 <sup>er</sup> intervalo
Fármaco activo	5-35 %	10-30 %	15-25 %
Carga	60-78 %	65-78 %	70-78 %
Disgregante	2-7 %	2-6 %	3-5 %
Lubricante	0,5-5 %	1-4 %	1-3 %
Aglutinante (opcional)	0-10 %	0-8 %	0-6 %

- 5 Como alternativa, el núcleo de comprimido puede comprender los componentes y los intervalos de concentración en % en peso, tal como se indica en la Tabla C, sobre la base de un comprimido que contiene 20 mg del fármaco activo. El comprimido puede contener 40 mg o 60 mg del fármaco activo. En los comprimidos que comprenden más de 20 mg del fármaco activo, por ejemplo, 40 mg o 60 mg, se mantienen las relaciones de los diversos componentes divulgados a continuación de los comprimidos de 20 mg.

10

Tabla C

Componente	1 <sup>er</sup> intervalo	2 <sup>o</sup> intervalo	3 <sup>er</sup> intervalo
Fármaco activo	17,5-18,5 %	17,5-18,5 %	17,5-18,5 %
Carga	60-78 %	65-78 %	70-78 %
Disgregante	2-7 %	2-6 %	3-5 %
Lubricante	0,5-5 %	1-4 %	1-3 %
Aglutinante (opcional)	0-10 %	0-8 %	0-6 %

El núcleo de comprimido puede comprender los componentes y los intervalos de concentración en % en peso, tal como se indica en la Tabla D, sobre la base de un comprimido que contiene 20 mg del fármaco activo.

15

Tabla D

Componente	1 <sup>er</sup> intervalo	2 <sup>o</sup> intervalo	3 <sup>er</sup> intervalo
Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib	17,5-18,5 %	17,5-18,5 %	17,5-18,5 %
MCC	36-47 %	39-47 %	42-47 %
Monohidrato de lactosa	24-31 %	26-31 %	38-47 %
Croscarmelosa sódica	2-7 %	2-6 %	3-5 %
Estearato de magnesio	0,5-5 %	1-4 %	1-3 %
Aglutinante (opcional)	0-10 %	0-8 %	0-6 %

Los núcleos de comprimido pueden comprender los componentes y las concentraciones en % en peso, tal como se indica en la Tabla E, sobre la base de un comprimido que contiene 20 mg del fármaco activo.

20

Tabla E

Componente	1 <sup>er</sup> comprimido	2 <sup>o</sup> comprimido
Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib	18,5 %	18,5 %
MCC	24,67 %	45,6 %
Monohidrato de lactosa	48,33 %	30,4 %
Croscarmelosa sódica		
Intragranular	1 %	2 %
Extragranular	1 %	2 %

## ES 2 969 014 T3

(continuación)

Componente	1 <sup>er</sup> comprimido	2 <sup>o</sup> comprimido
Estearato de magnesio		
Intragranular	0,375 %	0,25 %
Extragranular	1,125 %	1,25 %
Copovidona	5 %	0 %

5 Los núcleos de comprimido recubiertos pueden comprender los componentes y las concentraciones en % en peso, tal como se indica en la Tabla F, sobre la base de un comprimido que contiene 20 mg del fármaco activo. Los componentes y las concentraciones en % en peso de una composición de recubrimiento de película se indican en la Tabla G.

Tabla F

Componente	1 <sup>er</sup> comprimido	2 <sup>o</sup> comprimido
Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib	17,96 %	17,79 %
MCC	23,95 %	43,85 %
Monohidrato de lactosa	46,92 %	29,23 %
Croscarmelosa sódica		
Intragranular	0,97 %	1,92 %
Extragranular	0,97 %	1,92 %
Estearato de magnesio		
Intragranular	0,36 %	0,24 %
Extragranular	1,09 %	1,21 %
Copovidona	4,85 %	0 %
Recubrimiento de película	2,91 %	3,85 %

10

Tabla G

Componente	Concentración
Alcohol polivinílico	40 %
Dióxido de titanio	25 %
Macrogol/PEG 3350	20,2 %
Talco	14,8 %

Los comprimidos y los núcleos de comprimido de la presente divulgación se caracterizan por las especificaciones enumeradas en la Tabla H.

15

Tabla H

Especificación	Límite
Uniformidad de contenido (% de RSD, n = 30)	< 4 %
Prueba (% de la indicación de la etiqueta)	95,0 - 105,0 %
Disolución a los 15 y 30 minutos (% disuelto, min, n = 6)	≥ 80 %
Tiempo de disgregación (s, promedio, n = 6)	≤ 300
Dureza promedio (N, n = 6)	45 - 85
Abrasión (%)	< 1,0 %
Variación de peso (% de RSD, n = 90)	≤ 3 %
Intervalo de peso (mg, n = 90)	≤ 18
Variación de la fuerza de aplastamiento principal (% de RSD)	≤ 13 %

**Medicamentos para el cáncer**

5 Se ha demostrado que la combinación de cobimetinib y vemurafenib reduce el riesgo de empeoramiento o fallecimiento por melanoma avanzado con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup> a la mitad con una mediana de supervivencia libre de avance para la combinación de fármacos de 9,9 meses en comparación con 6,2 meses para el vemurafenib solo (Larkin, *et al.*, Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, *New England Journal of Medicine*, 371:1867-1876, 2014).

10 La presente divulgación se refiere al uso de comprimidos inhibidores de la MEK de la presente invención en combinación con un inhibidor de la BRAF para el tratamiento del cáncer. Más particularmente, la presente divulgación se refiere al uso de comprimidos inhibidores de la MEK de la presente divulgación en combinación con un inhibidor de la BRAF para el tratamiento terapéutico de pacientes que tienen melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF<sup>V600</sup>. Tales terapias de combinación se divulgan en la publicación internacional n.º WO 2014/027056 A1.

15 El vemurafenib ({3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico) está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, es decir, una mutación positiva de BRAF<sup>V600E</sup>, usando el ensayo de mutación de BRAF<sup>V600</sup> cobas® 4800 (consulte el prospecto de ZELBORAF® [vemurafenib]). El vemurafenib se asoció a una reducción del 63 % en el riesgo de fallecimiento y una disminución del 74 % en el riesgo de avance de la enfermedad o fallecimiento, en comparación con la dacarbazina (Chapman *et al.*, *NEJM* (2011) 364 (26):2507-16). Además, el tratamiento con vemurafenib condujo a tasas de respuesta consistentemente mayores del 50 % y una mediana de OS de 14 a 16 meses (Flaherty *et al.*, *NEJM* (2010) 363:809-819; Chapman *et al.*, *id.*; Sosman *et al.*, *NEJM* (2012) 366(8):707). En un aspecto, el ZELBORAF® se administra a una dosis de 960 mg dos veces al día, los días 1-28 de un ciclo de 28 días.

25 Se espera que el cobimetinib se comercialice como COTELLIC™ y, en un aspecto, cada dosis de COTELLIC™ consiste en tres comprimidos de 20 mg (60 mg) que se administran en conjunto por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos (período de tratamiento de los días 1 a 21); seguido de una pausa de 7 días en el tratamiento con COTELLIC™ (pausa de tratamiento de los días 22 a 28).

30 El tratamiento combinado de cobimetinib y vemurafenib puede ser para su uso en un método de tratamiento (por ejemplo, tratamiento terapéutico) de un paciente que tiene melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup>, comprendiendo el método administrar al paciente (i) cobimetinib comprimido (por ejemplo, COTELLIC™) a una dosis de 60 mg (por ejemplo, tres comprimidos de 20 mg), los días 1-21 de un ciclo de 28 días; y (ii) vemurafenib comprimido (por ejemplo, ZELBORAF®) a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. Los comprimidos de cobimetinib y vemurafenib se pueden administrar secuencialmente. Los comprimidos de cobimetinib y vemurafenib se pueden administrar al mismo tiempo. El melanoma no resecable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup> no se ha tratado anteriormente.

40 Se proporcionan kits de la divulgación, comprendiendo los kits (i) comprimidos de cobimetinib (por ejemplo, COTELLIC™); y (ii) vemurafenib (por ejemplo, ZELBORAF®); para su uso en el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico, en donde el cobimetinib se administra a una dosis de 60 mg (por ejemplo, tres comprimidos de 20 mg), los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en donde el vemurafenib (por ejemplo, ZELBORAF®) a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg), dos veces al día cada día del ciclo de 28 días. El kit puede comprender, además, un prospecto que indique que la combinación de composiciones farmacéuticas es para el tratamiento (por ejemplo, el tratamiento terapéutico) de un paciente con melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup>, en combinación con vemurafenib, en donde el cobimetinib se administra a una dosis de 60 mg, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y el vemurafenib se administra a una dosis de 960 mg (por ejemplo, cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día, los días 1-28 del ciclo de 28 días. El tratamiento puede, por ejemplo, aumentar la supervivencia del paciente, disminuir el riesgo de recidiva del cáncer del paciente, aumentar la duración de la respuesta al tratamiento y/o aumentar la probabilidad de supervivencia del paciente. El melanoma irresecable o metastásico puede que no se haya tratado anteriormente (es decir, no se haya tratado anteriormente por un melanoma irresecable o metastásico). Como alternativa, el melanoma irresecable o metastásico del paciente puede que se haya tratado anteriormente (en algunas realizaciones, sin tratamiento anterior al inhibidor de la BRAF). La primera composición que comprende cobimetinib y la segunda composición que comprende vemurafenib se pueden proporcionar en una forma de dosificación individual.

**Ejemplos**

60 En el presente documento, se describen diversos métodos de ensayo y análisis.

65 La determinación de la identidad, la prueba y los productos de degradación se realiza mediante el mismo método de cromatografía líquida de fase inversa (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, cromatografía líquida de resolución rápida de fase inversa, cromatografía líquida de resolución muy alta). Uno de tales métodos usa una columna de acero inoxidable de 100 x 4,6 mm que tiene una fase estacionaria C18 de 3,5 µm (por ejemplo, Waters SunFire). Se pueden usar las siguientes condiciones de trabajo: una temperatura de columna de 40 °C; una detección

ultravioleta a 240 nm; una Fase móvil A de ácido trifluoroacético al 0,02 % en agua; y una Fase móvil B de ácido trifluoroacético al 0,02 % en agua/acetonitrilo a 10/90 (v/v).

5 La determinación de la uniformidad de las unidades de dosificación ("UDU" en inglés) se realizó de acuerdo con el capítulo general, "Uniformity of Dosage Units", de la USP <905>, en armonía con la Ph. Eur. 2.9.40 y JP 6.02. El ensayo de uniformidad de contenido se realiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC en inglés)/cromatografía líquida de resolución rápida de fase inversa (RP-RRLC en inglés) con una columna de 150 x 4,6 mm de acero inoxidable C18 que tiene una fase estacionaria de 3,5 µm C18 (por ejemplo, Waters Symmetry). Se pueden usar las siguientes condiciones de trabajo: una temperatura de columna de 40 °C; una  
10 detección ultravioleta a 240 nm; una Fase móvil A de ácido fórmico al 0,03 % en agua; y una Fase móvil B de ácido fórmico al 0,01 % en acetonitrilo.

El ensayo de disolución se realiza usando el capítulo general, "Dissolution", descrito en la USP <711>, en armonía con la Ph. Eur. "Dissolution", Ph. Eur. 2.9.3 "Dissolution Test for Solid Dosage Forms", y JP 6.10 "Dissolution Test".  
15 Se puede usar la siguiente metodología: 50 rpm; tampón de acetato 50 mmol/l, pH 4,5; 37 °C; y detección UV a 278 nm.

La relación de Hausner y el índice de Carr son índices conocidos en la materia que están correlacionados con la fluidez. La relación de Hausner se calcula mediante la Fórmula  $H = \rho_T / \rho_B$  donde  $\rho_B$  es la densidad aparente libremente sedimentada del polvo y  $\rho_T$  es la densidad aparente atrapada del polvo. Generalmente, se considera que una relación de Hausner mayor de 1,25 es una indicación de una fluidez deficiente. La relación de Hausner (H) está relacionada con el índice de Carr (C) mediante la Fórmula  $H = 100 / (100 - C)$ .  
20

El ensayo de dureza de comprimidos se conoce en la materia y es una medida del punto de rotura y la integridad estructural de un comprimido. En un método de ensayo de aplastamiento, un comprimido alineado se aplasta en un aparato de ensayo con una fuerza creciente aplicada continuamente hasta que el comprimido se fractura, lo que indica, de este modo, la dureza.  
25

El ensayo de friabilidad se conoce en la materia y es una medida de la probabilidad de que un comprimido se rompa en pedazos más pequeños durante el tránsito. La metodología implica dejar caer repetidamente una muestra de comprimidos durante un tiempo fijo, usando una rueda rotativa con un deflector y, después de eso, comprobar si hay comprimidos rotos y qué porcentaje de la masa inicial de los comprimidos se ha retirado por astillado.  
30

Ejemplo 1

35 El Ejemplo 1 evaluó los efectos cuantitativos del nivel de aglutinante, el nivel de disgregante intra y extragranular y el nivel de lubricante en comprimidos con el diseño experimental indicado en la Tabla 1.1, a continuación.

Tabla 1.1

		Niveles		
Factores: variables de formulación		-1	0 <sup>a</sup>	+1
A	Aglutinante (%)	0	3	5
B	Disgregante (%)	3	4	5
C	Lubricante (% de intragranular:% de extragranular)	0,25:1,25	0,5:1,25	0,5:1,5
D	Relación de lactosa:MCC	0:1	1:1	1:0
Q	Tamaño de partícula del fármaco activo Lote 1: D [v, 0,5] = 4,7 µm Lote 2: D [v, 0,5] = 1,5 µm Lote 3: D [v, 0,5] = 10,7 µm			

(continuación)

		Niveles
	Clave del resultado	
Y <sub>1</sub>	Finos (gránulos) (%)	
Y <sub>2</sub>	Gruesos (gránulos) (%)	
Y <sub>3</sub>	Relación de Hausner (gránulos)	
Y <sub>4</sub>	Dureza (comprimidos de 60 mg) (Kp)	
Y <sub>5</sub>	Dureza normalizada (comprimidos de 60 mg)	
Y <sub>6</sub>	Friabilidad (comprimidos de 60 mg) (%)	
Y <sub>7</sub>	Tiempo de disgregación (comprimidos de 60 mg) (s)	
Y <sub>8</sub>	Disolución a los 5 min (comprimidos de 60 mg) (%)	
Y <sub>10</sub>	Dureza (comprimidos de 20 mg) (Kp)	
Y <sub>11</sub>	Dureza normalizada (comprimidos de 20 mg)	
Y <sub>12</sub>	Friabilidad (comprimidos de 20 mg) (%)	
Y <sub>13</sub>	Tiempo de disgregación (comprimidos de 20 mg) (s)	
Y <sub>14</sub>	Disolución a los 5 min (comprimidos de 20 mg) (%)	
<sup>a</sup> Las condiciones del punto central se repitieron con el fármaco activo con una D [v, 0,5] = 10,7 µm		

El protocolo del Ejemplo 1 se detalla en la Tabla 1.2, a continuación.

5

Tabla 1.2

Etapa de proceso	Equipo
Mezclado previo	Mezclador V (7,57 l (8 cuartos de galón), velocidad de rotación de 25 rpm) Se mezclan el fármaco activo y croscarmelosa sódica durante 5 min. Se añade copovidona; se mezcla durante 15 min. Se añade lactosa y MCC; se mezcla durante 15 min. Se añade estearato de magnesio intragranular; se mezcla durante 2 min.
Compactación en rodillos, incluyendo molienda	Ancho de rodillo de 25 mm, diámetro de rodillo de 120 mm Superficie de rodillo: superior = lisa, inferior = moleteada Presión de rodillo: 2,5 MPa (25 bares) Separación entre rodillos: 2 mm; velocidad de rodillo: 3 rpm Tornillo de alimentación: 22-40 rpm Molienda: microgranulador Vector-Lab, tamiz de 1,0 mm
Mezclado final	Mezclador V (3,78 l (4 cuartos de galón), velocidad de rotación de 25 rpm) Se mezclan los gránulos y la croscarmelosa sódica extragranular durante 10 min. Se añade estearato de magnesio extragranular; se mezcla durante 2 min.

(continuación)

Etapa de proceso	Equipo
Aplastamiento de comprimido	Velocidad de la prensa rotativa de comprimidos Piccola de 10 estaciones: 20 rpm comprimidos de 60 mg: Utillaje: forma ovalada Número de estaciones de punzón usadas: 2 Fuerza de aplastamiento: 14-18 kN comprimidos de 20 mg: Utillaje: forma redonda (6,5 mm de diámetro) Número de estaciones de punzón usadas: 5 Fuerza de aplastamiento: 8-13 kN

Los gránulos producidos en la etapa de mezclado final se evaluaron para determinar los resultados  $Y_1$  a  $Y_3$  (propiedades de flujo y PSD [% de finos, % de gruesos]) y también se sometieron a una evaluación de las propiedades mecánicas usando un simulador de compactación. Estos se procesaron adicionalmente hasta dar comprimidos usando una prensa rotativa de comprimidos Piccola y los comprimidos resultantes se evaluaron para determinar los resultados  $Y_4$  a  $Y_{15}$ . Los resultados de los gránulos se presentan en la Tabla 1.3 y de los comprimidos en las Tablas 1.4A y 1.4B. Tal como se usa a lo largo del presente documento, el "patrón" se refiere a los valores de las variables especificados en una tabla de diseño experimental mediante referencias, tales como a, -1, 0, +1 y A. Por ejemplo, la Tabla 1.1 indica valores en términos de -1, 0 y +1 de la concentración de aglutinante (indicado como "A" en %), de la concentración de disgregante (indicado como "B" en %), de la relación de lubricante intragranular respecto a lubricante extragranular (indicado como "C") y de la relación de carga de lactosa respecto a carga de MCC (indicado como "D"). Como ejemplo, -1 del aglutinante (A) se refiere al 0 % en peso, +1 del disgregante (B) se refiere al 5 % en peso, +1 de la relación de lubricante intragranular:extragranular (C) se refiere a 0,5:1,5 y -1 de la relación de lactosa:MCC se refiere a 0:1. Volviendo a la Tabla 1.3, el Patrón - + - - se refiere a los valores de A B C D del 0 % en peso, el 5 % en peso, 0,5:1,5 y 0:1, respectivamente. Se pueden interpretar otros patrones de manera similar.

Tabla 1.3

Patrón	Factores					RSF	Resultados		
	Q	A	B	C	D		$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$
0	4,8	3	4	0,5:1,25	1:1	0,735	36,5	37,4	1,44
---	4,8	0	5	0,5:1,5	0:1	0,700	36,4	37,0	1,44
+--	4,8	5	3	0,25:1,25	1:0	0,790	26,8	44,6	1,40
-+-	1,5	0	5	0,25:1,25	1:0	0,780	21,9	48,6	1,37
----	4,8	0	3	0,25:1,25	0:1	0,700	33,3	45,5	1,40
++--	1,5	5	5	0,25:1,25	0:1	0,790	32,3	43,6	1,41
++++	4,8	5	5	0,5:1,5	1:0	0,750	24,8	45,3	1,43
--++	1,5	0	3	0,5:1,5	1:0	0,820	25,2	41,0	1,43
+--+	1,5	5	3	0,5:1,5	0:1	0,720	38,6	35,7	1,39
0	4,8	3	4	0,5:1,25	1:1	0,760	34,9	35,7	1,42
0	1,5	3	4	0,5:1,25	1:1	0,760	33,0	40,0	1,41
A	1	3	4	0,5:1,25	1:1	0,710	28,4	44,7	---

## ES 2 969 014 T3

Tabla 1.4A

Resultados (comprimidos de 60 mg)						
Patrón	Fuerza de aplastamiento (kN)	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub> <sup>a</sup>	Y <sub>6</sub>	Y <sub>7</sub>	Y <sub>8</sub>
0	17,5	14,0	0,80	0,09	355	48
---	18,0	13,6	0,76	0,10	32	76
+-+	16,5	10,4	0,63	0,18	345	41
-+-	16,5	9,9	0,60	5,20 <sup>b</sup>	116	70
----	14,0	13,8	0,99	0,09	20	70
++-	15,1	14,0	0,93	0,04	380	59
++++	17,0	10,7	0,63	0,14	305	41
--+	18,0	10,9	0,61	0,15	286	66
+--	13,5	13,8	1,02	0,08	304	57
0	16,0	13,4	0,84	0,08	266	55
0	16,3	14,1	0,87	0,07	281	57
0	17,6	15,4	0,88	0,04	343	57

Tabla 1.4B

Resultados (comprimidos de 20 mg)						
Patrón	Fuerza de aplastamiento (kN)	Y <sub>10</sub>	Y <sub>11</sub> <sup>a</sup>	Y <sub>12</sub>	Y <sub>13</sub>	Y <sub>14</sub>
0	10,6	6,9	0,65	0,00 %	265	57
---	11,2	6,7	0,60	0,01 %	41	74
+-+	13,0	7,3	0,56	0,08 %	365	49
-+-	10,8	5,4	0,50	0,04 %	204	81
----	8,6	7,4	0,86	-0,07 %	34	72
++-	9,0	6,9	0,77	-0,08 %	211	70
++++	9,9	5,6	0,57	-0,04 %	270	49
--+	12,1	5,6	0,46	0,05 %	257	70
+--	7,9	6,6	0,84	-0,02 %	350	46
0	12,1	7	0,58	0,02 %	315	59
0	10,2	6,9	0,68	0,00 %	291	71
0	Comprimidos de 20 mg no fabricados					

5 La evaluación estadística reveló los mismos efectos de los factores para las concentraciones de dosis de 20 mg y 60 mg. Los gránulos usados fueron comunes para la fabricación de ambas concentraciones y, por lo tanto, las conclusiones son válidas para los comprimidos de tanto 20 mg como 60 mg.

10 Se observó cierta adherencia al equipo de proceso de las composiciones que comprenden el lote de fármaco activo más fino evaluado (D [v, 0.5] de 1,5 µm).

15 La disolución se estudió en tampón de acetato a pH 4,5 a 37 °C usando el Aparato II de la USP, de paletas rotativas a 75 rpm. Se demostró que el aglutinante seco tiene un impacto en la disolución en '5 minutos'. El porcentaje de cobimetinib disuelto después de 5 minutos disminuyó con el aumento de aglutinante. Estos efectos fueron menos distintivos en el ensayo de disolución después de 15 minutos con valores de disolución mayores del 80 %.

Los valores de dureza se presentan en la Tabla 1.3 como valores normalizados, calculados como la relación de la dureza del comprimido (resistencia a la trituración) respecto la fuerza usada para aplastar la formulación. Se determinó

que la relación de lactosa respecto a MCC afectaba a la dureza del comprimido, conduciendo el aumento de la lactosa a una dureza decreciente a una fuerza de aplastamiento dada. El aglutinante seco no tuvo un impacto significativo en la dureza del comprimido.

- 5 La relación de lactosa respecto a MCC afecta al % de finos. Los niveles crecientes de monohidrato de lactosa dieron como resultado una disminución en el % de finos de los gránulos.

10 Se determinó la densidad aparente y la densidad compactada de cada granulación y se usaron para calcular la relación de Hausner como una indicación de la fluidez. La concentración de lubricante fue el único factor significativo que influyó en la relación de Hausner. El aumento de los niveles de estearato de magnesio del 1,5 % (total) al 2,0 % (total) aumentó ligeramente la relación de Hausner, lo que indica un flujo más deficiente. Se produjeron comprimidos al 1,5 % de estearato de magnesio (0,25 % de intragranular y 1,25 % de extragranular) con propiedades físicas aceptables y fuerzas de eyección de comprimido satisfactorias.

15 Todos los comprimidos, independientemente de la fuerza de aplastamiento con la que estos se aplastaron, mostraron una friabilidad aceptable ( $\leq 0,2$  % de pérdida de peso para una dureza de comprimido en el intervalo de 5,4 - 7,4 kP en los comprimidos de 20 mg y de 9,9 - 15,4 kP en los comprimidos de 60 mg). La única excepción fue un lote individual de 60 mg donde un comprimido individual se dividió al final del ensayo de friabilidad, conduciendo a un resultado de friabilidad (valor atípico) del 5,2 %. La misma formulación/mismos gránulos aplastados en comprimidos de 20 mg con una dureza normalizada similar mostraron una friabilidad muy buena con una pérdida de peso del 0,04 %. Las variables de formulación en los intervalos estudiados no mostraron ningún impacto estadísticamente significativo sobre la friabilidad del comprimido.

25 Los gránulos producidos en el Ejemplo 1 se sometieron a aplastamiento a varias presiones, en un simulador de compactación Presster, durante unos tiempos de permanencia de 15 ms y 75 ms usando un utillaje redondo de cara plana para preparar comprimidos cilíndricos con un diámetro de 9,5 mm. Inmediatamente después de la eyección, los comprimidos se rompieron diametralmente usando un analizador de textura (velocidad: 0,01 mm/s) y los resultados se usaron para representar gráficamente la presión de compactación frente a la resistencia a la tracción (MPa) para determinar la capacidad de compresión y la comparabilidad. Los gránulos presentaron propiedades de aplastamiento variables debido a las variaciones de formulación y propiedades de excipientes. La capacidad de aplastamiento y capacidad de compactación globales fueron insensibles a la velocidad de compresión. Los gránulos de todas las formulaciones sometidas a ensayo en el estudio produjeron comprimidos con una resistencia a la tracción aceptable ( $\geq 2$  MPa) cuando se aplastaron a presiones operativas típicas para la producción de formas sólidas de dosificación oral.

35 Ejemplo 2

40 El Ejemplo 2 evaluó la relación de componentes de carga (monohidrato de lactosa respecto a MCC), el tamaño de separación de la compactación en rodillos y la fuerza de compactación del rodillo, tal como se indica en la Tabla 2.1, a continuación. Se evaluaron las relaciones de monohidrato de lactosa respecto a MCC de 40:60, 50:50, 60:40, 36:64 y 64:36 en masa. Para los fines de la presente divulgación, se hace referencia a estas relaciones como un valor numérico individual que representa el % de monohidrato de lactosa en la mixtura de monohidrato de lactosa-MCC, por tanto, el 36 %, 40 %, 50 %, 60 % y 64 % de monohidrato de lactosa.

45 Se fijaron los niveles de disgregante y lubricante intra y extragranular y se usó un lote individual de fármaco activo que tenía una distribución de tamaño de partícula de D [v, 0,5] d 4,7  $\mu\text{m}$  y D [v, 0,9] de 20,2  $\mu\text{m}$ . El experimento se repitió con un segundo lote de fármaco activo que tenía una distribución de tamaño de partícula de D [v, 0,5] de 10,7  $\mu\text{m}$  y D [v, 0,9] de 25,2  $\mu\text{m}$ .

50 Además, la fracción sólida de cinta (RSF en inglés) (densidad relativa) se usó como parámetro de proceso para reducir el número de parámetros asociados a la compactación en rodillos (que es el resultado de la combinación de variables, tales como, por ejemplo, la fuerza y el tamaño de separación de la compactación en rodillos).

Tabla 2.1

Factores		Niveles				
		a	-1	0	+1	A
A	Lactosa (%)	36	40	50	60	64
B	Fracción sólida de la cinta diana	0,56	0,59	0,67	0,75	0,78
-	Tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm)	4	4	3	2	2

(continuación)

Factores		Niveles				
		a	-1	0	+1	A
-	Fuerza de compactación en rodillos (kN/cm)	2,5	3	5	7,5	10
Y <sub>1</sub>	Finos (gránulos) (%)					
Y <sub>2</sub>	Gruesos (gránulos) (%)					
Y <sub>3</sub>	Índice de Carr (gránulos)					
Y <sub>4</sub>	Relación de Hausner (gránulos)					
Y <sub>5</sub>	Dureza (Kp)					
Y <sub>6</sub>	Dureza normalizada					
Y <sub>7</sub>	Friabilidad (%)					
Y <sub>8</sub>	Tiempo de disgregación (s)					
Y <sub>9</sub>	Disolución a los 5 min (%)					
Y <sub>10</sub>	Disolución a los 15 min (%)					

En lo que respecta al Ejemplo 1, los gránulos resultantes se evaluaron para determinar las respuestas Y<sub>1</sub> a Y<sub>4</sub>. Estos también se procesaron adicionalmente hasta dar comprimidos usando una prensa rotativa de comprimidos Piccola y los comprimidos resultantes se evaluaron para determinar los resultados Y<sub>5</sub> a Y<sub>10</sub>.

5

El protocolo del Experimento 2 se detalla en la Tabla 2.2, a continuación.

Tabla 2.2

Etapa de proceso	Equipo
Lubricación y mezclado de compactación en rodillos previos	Mezclador V (7,57 l (8 cuartos de galón), velocidad de rotación de 25 rpm) Se mezclan MCC, el fármaco activo, lactosa y croscarmelosa sódica intragranular durante 30 min. Se añade estearato de magnesio intragranular y se mezcla durante 2 min.
Compactación en rodillos, incluyendo molienda	Superficie de rodillo: izquierda = lisa; derecha = moleteada Velocidad de rodillo: 3 rpm Relación de apisonamiento/alimentación: 180 %, 250 % Molienda: molino de estrella, tamiz de 1 mm Operación: control de separación
Mezclado y lubricación finales	Mezclador V (7,57 l (8 cuartos de galón), velocidad de rotación de 25 rpm) Se mezclan los gránulos y la croscarmelosa sódica extragranular durante 10 min Se añade estearato de magnesio extragranular y se mezcla durante 2 min
Aplastamiento de comprimido	Prensa rotativa de comprimidos Piccola de 10 estaciones Utillaje: forma ovalada Número de estaciones de punzón usadas: 2 Velocidad de prensa: 20 rpm Fuerza de aplastamiento: de 12 kN a 16,5 kN

10 Los gránulos producidos en la etapa de mezclado final se evaluaron para determinar los resultados Y<sub>1</sub> a Y<sub>4</sub>. Estos se procesaron adicionalmente hasta dar comprimidos usando una prensa rotativa de comprimidos Piccola y los comprimidos resultantes se evaluaron para determinar los resultados Y<sub>5</sub> a Y<sub>10</sub>. Los resultados de los gránulos se presentan en la Tabla 2.3 y de los comprimidos en la Tabla 2.4.

Tabla 2.3

Patrón	A	B	Sustancia activa D [v, 0,5]	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>
0	50	0,67	4,7	32,4	41,9	26,3	1,36
--	40	0,59	4,7	39,5	19,7	27,0	1,37
0	50	0,67	4,7	33,3	42,7	27,6	1,38
A0	64	0,67	4,7	32,7	38,1	24,2	1,32
a0	36	0,67	4,7	33,3	41,3	27,0	1,37
++	60	0,75	4,7	25,0	52,9	26,7	1,36
+-	60	0,59	4,7	39,5	22,7	28,6	1,40
-+	40	0,75	4,7	29,6	48,1	25,3	1,34
0a	50	0,56	4,7	46,1	14,7	28,4	1,40
0A	50	0,78	4,7	19,6	53,6	25,5	1,34
0	50	0,67	10,7	23,6	41,5	27,1	1,37
0a	50	0,56	10,7	32,1	20,2	32,6	1,48
0A	50	0,78	10,7	17,0	59,0	23,7	1,31
A0	64	0,67	10,7	32,4	31,1	28,1	1,39
a0	36	0,67	10,7	25,0	43,2	30,0	1,43

Tabla 2.4

Patrón	Fuerza de aplastamiento (kN)	Y <sub>5</sub>	Y <sub>6</sub> <sup>a</sup>	Y <sub>7</sub>	Y <sub>8</sub>	Y <sub>9</sub>	Y <sub>10</sub>
0	14,0	13,8	0,99	0,03	150	72	96
--	12,0	14,5	1,21	0,04	83	72	95
0	13,5	14,1	1,04	0,04	149	71	96
A0	16,0	13,3	0,83	0,07	192	65	93
a0	13,5	14,0	1,04	0,04	124	73	95
++	14,5	14,1	0,97	0,01	210	64	95
+-	13,5	14,5	1,07	0,06	135	66	95
-+	14,5	13,6	0,94	0,03	164	69	94
0a	13,5	15,2	1,13	0,00	145	70	95
0A	16,5	12,9	0,78	0,09	173	65	93
0	13,0	13,0	1,00	0,04	135	73	95
0a	12,5	14,8	1,18	0,04	120	73	96
0A	16,0	13,1	0,82	0,05	210	69	96
A0	13,5	14,1	1,04	0,05	188	68	96
a0	14,5	14,2	0,98	0,02	130	78	96

<sup>a</sup> Dureza (norma) = dureza normalizada = relación de dureza respecto a fuerza de aplastamiento.

- 5 Tanto el índice de Carr como el índice de Hausner muestran tendencias similares y el aumento de la RSF conduce a un flujo ligeramente mejor (menor índice de Carr y relación de Hausner). La cantidad de monohidrato de lactosa en la formulación no tuvo impacto en el flujo.

La dureza del comprimido disminuye con el aumento de la RSF, pero no se ve afectada por la cantidad de monohidrato

de lactosa en la formulación.

Todos los factores estudiados tuvieron un impacto insignificante en la friabilidad y los comprimidos producidos en todas las condiciones estudiadas tuvieron una pérdida de peso del < 0,10 %.

5 La disolución se estudió en tampón de acetato a pH 4,5 a 37 °C usando el Aparato II de la USP, de paletas rotativas a 75 rpm. Estas condiciones de disolución se consideraron óptimas en esta fase de desarrollo y para el examen de estas formulaciones. Los valores de disolución (%) después de 5 minutos fueron menores con el aumento de la RSF y también menores con el aumento del nivel de monohidrato de lactosa en la formulación. Estos valores se correlacionan bien con los tiempos de disgregación de los comprimidos, lo que indica que esta disolución más lenta  
10 después de 5 minutos se puede deber a tiempos de disgregación más lentos en formulaciones que contienen mayor contenido de monohidrato de lactosa. Estos efectos no resultaron evidentes después de 15 minutos, donde la disolución de todos los lotes fue del > 85 %.

15 El aumento de la RSF conduce a menos finos de los gránulos, pero también conduce a comprimidos con una menor dureza (resistencia a la trituration) y un menor % de disolución después de 5 minutos.

20 El aumento de monohidrato de lactosa presente en la formulación no tiene un impacto significativo en el % de finos o la dureza del comprimido, sino que conduce a valores de disolución más bajos después de 5 minutos. Estos resultados de disolución más bajos están muy correlacionados con y, sin quedar ligados a teoría particular alguna, se cree que se deben lo más probablemente a tiempos de disgregación más lentos a contenidos más altos de monohidrato de lactosa.

25 Un fármaco activo con un tamaño de partícula más pequeño conduce a un ligero aumento en la cantidad de finos presentes en los gránulos. Este aumento no afecta negativamente al flujo, ya sea evidente en el valor del índice de Carr o de la relación de Hausner o durante el aplastamiento de los comprimidos en el intervalo estudiado.

Ejemplo 3

30 Los comprimidos prototipo se prepararon en ensayos a escala piloto al menos sobre la base de los Ejemplos 1 y 2, en donde las formulaciones prototipo se divulgan en las Tablas 3.1 (prototipo 1) y 3.2 (prototipos 2 y 3), a continuación.

Tabla 3.1

Material	Función	% en p/p	mg/comprimido
Excipientes intragranulares			
Monohidrato de lactosa	Carga	30,40	36,48
Celulosa microcristalina <sup>b</sup>	Carga	45,60	54,72 <sup>c</sup>
Croscarmelosa sódica	Disgregante	2,00	2,40
Estearato de magnesio	Lubricante	0,25	0,30
Excipientes extragranulares			
Croscarmelosa sódica	Disgregante	2,00	2,40
Estearato de magnesio	Lubricante	1,25	1,50
Peso del núcleo de comprimido		100,0	120,0
Recubrimiento de película			
Opadry II White (85F18422) o equivalente	Recubrimiento de película	4,00	4,80
Peso total del comprimido con recubrimiento de película:			124,80
<sup>a</sup> La cantidad de hemifumarato de cobimetinib se ajusta de acuerdo con la potencia del fármaco activo y corresponde a 20 mg de la base libre. <sup>b</sup> Celulosa microcristalina PH-101 o equivalente. <sup>c</sup> La cantidad de celulosa microcristalina se ajusta basándose en la cantidad real del fármaco activo.			

Tabla 3.2

Formulación		Comprimido prototipo 2	Comprimido prototipo 3
Material	Función	% en p/p	% en p/p
Hemifumarato de cobimetinib	Fármaco activo	18,50	18,50
Monohidrato de lactosa	Carga	48,33	30,40
Celulosa microcristalina <sup>a</sup>	Carga	24,67	45,60
Relación de carga		2:1	1:1,5
Copovidona	Aglutinante	5,00	---
Croscarmelosa sódica	Disgregante	Intragranular	1,00
		Extragranular	1,00
Estearato de magnesio	Lubricante	Intragranular	0,375
		Extragranular	1,125
relación de lubricante intragranular:extragranular		1:3	1:5
Opadry II White <sup>b</sup>	Recubrimiento de película	3,00	4,00

<sup>a</sup> Celulosa microcristalina PH-101  
<sup>b</sup> Se puede usar una mezcla de recubrimiento de película equivalente disponible en el mercado (por ejemplo, Opadry II White 85F18422).

## Ejemplo 4

- 5 Un estudio de biodisponibilidad relativa comparó la biodisponibilidad relativa del fármaco activo formulado en forma de polvo en una cápsula ("PiC" en inglés) (4x5 mg, equivalente a 18 mg de cobimetinib como base libre) con la de la formulación de comprimido recubierto con película del prototipo 2 (20 mg). Los datos se presentan en la Tabla 4.1, donde "AUC" se refiere al área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo; "CI" se refiere al intervalo de confianza; "CV" se refiere al coeficiente de variación; "PiC" se refiere al polvo de fármaco activo en la cápsula; referencia = PiC; y ensayo = comprimido prototipo. Se realizó un análisis estadístico sobre los resultados normalizados por dosis. En el estado de ayunas, la exposición de cobimetinib después de la administración del comprimido prototipo fue comparable a la que siguió a la administración de la formulación de PiC. Los datos indican que el cambio de formulación (la presencia de excipientes en el comprimido frente a la ausencia de excipientes en la formulación de PiC) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cobimetinib.

Tabla 4.1

Formulación/dosis	Media geométrica (% de CV)		Ensayo/referencia (90 % de CI)
	PiC de 4x5 mg, en ayunas (n=18)	Comprimido prototipo de 20 mg, en ayunas (n=19)	
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	14,9 (45,9 %)	16,0 (33,5 %)	96,9 (84,2, 111)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	717 (45,1 %)	780 (34,7 %)	94,7 (83,9, 107)

- 20 Se repitió el estudio de biodisponibilidad relativa comparando la biodisponibilidad relativa del fármaco activo formulado en forma de polvo en una cápsula ("PiC") (4 x 5 mg, equivalente a 18 mg de cobimetinib como base libre) con la de la formulación de comprimido recubierto con película del prototipo 3 (20 mg). En el estado de ayunas, las exposiciones de la formulación de comprimido recubierto con película comercial propuesta fueron comparables a las del PiC. Los intervalos de confianza del 90 % de la relación de la media geométrica del AUC<sub>0-∞</sub> se encontraban dentro de entre el 80 % y el 125 % en la comparación del comprimido frente al PiC, mientras que los intervalos de confianza correspondientes de la C<sub>máx</sub> sugieren una tasa de absorción ligeramente más alta del comprimido comercial que el PiC. En conjunto, estos resultados indican que la biodisponibilidad oral de cobimetinib no se ve alterada por el cambio en la formulación del prototipo 2 al prototipo 3.

## Ejemplo 5

- 30 El rendimiento *in vitro* de los comprimidos recubiertos con película de cobimetinib de 20 mg y 60 mg del prototipo 3 se evaluó de acuerdo con la matriz de condiciones que se muestra en la Tabla 5.1 usando el Aparato II de la USP, de

paletas rotativas, o el Aparato I de la USP, de cestas rotativas, y 900 ml del medio indicado a 37 °C.

Tabla 5.1

Agitación	HCl 0,1 M (ac.)	Tampón de acetato de la USP, a pH	Tampón de fosfato de la USP, a pH 6,8	FaSSIF, a pH 6,5
Paletas, 50 rpm	X	X	X	X
Paletas, 75 rpm	X	X	---	---
Cestas, 75 rpm	---	X	---	---
Cestas, 100 rpm	---	X	---	---

5 Los resultados de disolución individuales y medios de ambas concentraciones fueron similares; por lo tanto, los datos de la concentración de comprimido comercial propuesta de 20 mg únicamente se presentan en la Figura 4 (gráficos del % de disolución frente al tiempo de HCl 0,1 M (ac.)), en la Figura 5 (de tampón de acetato de la USP, a pH 4,5) y en la Figura 6 (de tampón de fosfato).

10 La disolución en el tampón de acetato de la USP con agitación usando paletas rotativas (Aparato II de la USP) muestra un perfil ascendente entre el inicio del ensayo y aproximadamente a los 20 minutos, que alcanza una meseta a partir de los 30 minutos, usando velocidades de agitación de 50 rpm y 75 rpm. Las curvas de disolución muestran un perfil similar, con únicamente una disolución ligeramente más rápida a 75 rpm y una variabilidad de comprimido a comprimido baja en ambas condiciones (desviación típica del 3 % - 5 % en todo el perfil). La disolución usando el aparato de cesta (Aparato I de la USP) a 75 rpm es significativamente más lenta que la de usando el aparato de paletas, que alcanza aproximadamente el 80 % a los 30 minutos y aproximadamente el 85 % a los 45 minutos sin llegar a una meseta. En un aparato de cesta y rotación a 100 rpm, la disolución es ligeramente más rápida, alcanzando aproximadamente el 95 % a los 30 minutos, pero sigue aumentando y con más variabilidad que con el uso de paletas. El ensayo de infinito se aplicó de 45 min a 60 min.

20 La disolución en tampón de fosfato de la USP convencional, (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 50 mM), a pH 6,8, en los comprimidos de 20 mg, fue lento e incompleto después de 60 minutos usando una velocidad de agitación de 50 rpm con paletas. El uso de otros medios a un pH similar, como FaSSIF a pH 6,5 (líquido intestinal simulado en estado de ayunas), dio como resultado un perfil de disolución rápida (>85 % después de 15 minutos). Dado que el FaSSIF es un medio complejo y no se espera que la exposición de cobimetinib esté limitada ni por la solubilidad ni por la permeabilidad, no se esperaba ningún valor añadido de control de calidad adicional a pH 6,8 en comparación con el rendimiento de consistencia observado en el tampón de acetato a pH 4,5.

25 La disolución en tampón de fosfato de la USP convencional, (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 50 mM), a pH 6,8, en los comprimidos de 20 mg, fue lento e incompleto después de 60 minutos usando una velocidad de agitación de 50 rpm con paletas. El uso de otros medios a un pH similar, como FaSSIF a pH 6,5 (líquido intestinal simulado en estado de ayunas), dio como resultado un perfil de disolución rápida (>85 % después de 15 minutos). El FaSSIF es un medio complejo y no se espera que la exposición de cobimetinib esté limitada ni por la solubilidad ni por la permeabilidad.

35 Ejemplo 6

Se generaron gráficos de disolución de tres lotes de comprimidos de cobimetinib de 20 mg fabricados de acuerdo con el método del comprimido prototipo 3 del Ejemplo 3 usando fármaco activo con un intervalo de tamaño de partícula (D [v, 0,5]) de entre 11 µm y 47 µm y se investigaron. Véase la Tabla 6.1, a continuación.

40

Tabla 6.1

Comprimido de producto farmacológico	Tamaño de partícula (µm)	
	D [v, 0,5]	D [v, 0,9]
Comprimido 6A*	10,7	25,2
Comprimido 6B	39	66
Comprimido 6C	47	77
* = Ejemplo de referencia		

45 La Figura 7 representa el gráfico de disolución de los Lotes 6A (referencia), 6B y 6C en 900 ml de tampón acetato de la USP a pH 4,5 (paletas a 50 rpm) y a 37 °C e indica que los comprimidos son insensibles a los cambios en la distribución de tamaño de partícula del fármaco activo.

Ejemplo 7

Se generaron gráficos de disolución de tres lotes de comprimidos de cobimetinib de 60 mg fabricados de acuerdo con el método del comprimido prototipo 3 del Ejemplo 3 con variaciones en la cantidad de disgregante y lubricante y el tipo y la cantidad de carga que se disolvieron en 900 ml de tampón de acetato de la USP a pH 4,5 (paletas a 50 rpm) y a 37 °C. Las composiciones de comprimido se divulgan en la Tabla 7.1, a continuación.

Tabla 7.1

Comprimido	Concentración (mg)	Carga	Nivel de carga (%)	Nivel de disgregante (%)	Nivel de lubricante (%)
Comprimido 7A	60	MCC	74,3	5,0	2,0
Comprimido 7B	60	MCC	76,8	3,0	1,5
Comprimido 7C	60	Lactosa	75,0	5,0	1,5
El lubricante es estearato de magnesio					

El perfil de disolución de los Comprimidos 7A a 7C en tampón de acetato de la USP a pH 4,5 (paletas a 50 rpm) se muestra en la Figura 8 y el perfil de disolución de los comprimidos prototipo 2 y 3 del Ejemplo 3 en 900 ml de tampón de acetato de la USP a pH 4,5 (paletas a 50 rpm) y a 37 °C se muestra en la Figura 9.

Ejemplo 8

El impacto de la fuerza de aplastamiento en la disolución de los comprimidos de 20 mg se estudió en el intervalo de 7 a 19 kN durante los experimentos de desarrollo del proceso de fabricación. Las curvas de disolución de los comprimidos de núcleo fabricados con el proceso de fabricación propuesto y el aplastamiento a 7 kN, 14 kN y 19 kN se indican en la Figura 10. Los datos indican que está presente una ligera tendencia en la primera parte del perfil de disolución (entre aproximadamente 0 y 15 minutos) en los comprimidos fabricados con diferentes fuerzas de aplastamiento (de cambios brutos). Estas diferencias no resultan evidentes después de 15 a 30 minutos.

Ejemplo 9

Los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3 se formaron a partir de hemifumarato de cobimetinib de partículas variables de acuerdo con el proceso de la presente divulgación representado en la Figura 11 y que comprende (1) la formación de una mezcla previa que comprende monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hemifumarato de cobimetinib y estearato de magnesio intragranular, (2) la compactación en rodillos y la molienda para formar gránulos, (3) el mezclado de los gránulos con croscarmelosa sódica extragranular y estearato de magnesio extragranular, (4) la compresión y (5) el recubrimiento de película con Opadry II. Se formó un primer grupo de comprimidos (denominado Comprimido 9A) a partir de hemifumarato de cobimetinib que tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 29 µm y con una fuerza de compactación en rodillos de 2,0 kN/cm, un tamaño de separación de 4,0 mm y una fuerza de aplastamiento por compresión de 19 kN. Se formó un segundo grupo de comprimidos (denominado Comprimido 9A) a partir de hemifumarato de cobimetinib que tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 38 µm y con una fuerza de compactación en rodillos de 3,5 kN/cm, un tamaño de separación de 3,0 mm y una fuerza de aplastamiento por compresión de 19 kN. Se formó un tercer grupo de comprimidos (denominado Comprimido 9C) a partir de hemifumarato de cobimetinib que tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de 47 µm y con una fuerza de compactación en rodillos de 2,0 kN/cm, un tamaño de separación de 4,0 mm y una fuerza de aplastamiento por compresión de 19 kN. En los comprimidos de cada grupo de comprimidos, se midió el peso de comprimido y se determinó el contenido de fármaco activo mediante cromatografía líquida de alta presión.

Los resultados se muestran en la Figura 12A, Figura 12B y Figura 12C. Los gráficos muestran una buena correlación entre el peso de comprimido y el contenido de fármaco activo, lo que demuestra homogeneidad con respecto al contenido de fármaco activo cuando se opera en las condiciones operativas normales para el mezclado previo, después del procesamiento a través de las etapas de fabricación posteriores.

Ejemplo 10

Se realizó una serie de experimentos de compactación en rodillos y aplastamiento de comprimido a escala piloto en condiciones fijas del proceso de mezclado previo y mezclado final de los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3 para evaluar el efecto de los ajustes de la compactación en rodillos en los atributos del núcleo de comprimido en cuanto al tiempo de disgregación (s), el % de disolución después de 15 minutos, la variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal (% de desviación típica relativa [RSD]) y la dureza de comprimido (N). Las variables de compactación en rodillos por tamizado y el aplastamiento por compresión se resumen en la Tabla 10A, a continuación.

Tabla 10A

Variable	-1	0	+1
Compactación en rodillos y tamizado			
Fuerza de compactación en rodillos (kN/cm)	3	5	8
Tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm)	2	3	4
Tamaño de tamiz de molienda (mm)	0,8	1,0	1,25
Compresión			
Fuerza de aplastamiento principal (kN)	15	20	25
Velocidad de rotor (rpm)	30	45	60
Velocidad de estructura de alimentación (rpm)	30	55	80

Los experimentos mostraron que la dureza del comprimido y la variabilidad en la fuerza de aplastamiento principal se vieron afectadas por la velocidad de rotor y la fuerza de aplastamiento principal ("MCF" en inglés) (datos no mostrados). El aumento de la velocidad de rotor y el aumento de la fuerza de aplastamiento principal condujeron a comprimidos con una dureza de comprimido ligeramente mayor. La variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal aumentó ligeramente con el aumento de la velocidad de rotor y la disminución de la fuerza de aplastamiento principal. La velocidad de la estructura de alimentación pareció no tener impacto en ninguno de los atributos en los intervalos estudiados. No existió ninguna correlación entre la dureza del comprimido y el tiempo de disgregación de los comprimidos o bien el % de disolución después de 15 minutos.

#### Ejemplo 11

Siguiendo estos experimentos y las observaciones sobre la ampliación, se realizó una serie de experimentos a escala piloto en donde se formaron los núcleos de comprimido correspondientes al comprimido prototipo 3 a 10 kN y se estudió la fuerza de aplastamiento principal de 18,5 kN usando una fuerza de compactación en rodillos de 5 kN/cm, un tamaño de separación de la compactación en rodillos de 3 mm y una fuerza de aplastamiento previo de 2 kN. Los experimentos mostraron que una fuerza de aplastamiento principal de 10 kN dio aproximadamente el 46 % de núcleos aceptables y una fuerza de aplastamiento principal de 18,5 kN dio aproximadamente el 98 % de núcleos aceptables.

Los resultados de los experimentos confirmaron las conclusiones del Ejemplo 10 con respecto a los efectos principales. También resultó evidente a partir de estos experimentos que una menor fuerza de aplastamiento previo y, especialmente, una mayor fuerza de aplastamiento principal reduce la tendencia de la adherencia, lo que conduce a una menor formación de película por punzón y un mayor porcentaje de núcleos aceptables.

#### Ejemplo 12

En el Ejemplo 12, se evaluaron el efecto de la distribución de tamaño de partícula del fármaco activo, la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación de la compactación en rodillos en la mezcla final y el núcleo de comprimido de los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3. El mezclado previo se realizó en un mezclador de depósito Bohle de 100 l en las primeras condiciones de mezcla de 30 minutos a 6 rpm y en las segundas condiciones de mezcla de 8 minutos a 6 rpm. Se usó un compactador en rodillos Gerteis Mini-Pactor con un rodillo liso y uno moleteado en conjunto con una molienda integrada con un tamiz de 1,0 mm. La mezcla final se realizó en un mezclador de depósito Bohle de 100 l en las primeras condiciones de mezcla de 10 minutos a 6 rpm y en las segundas condiciones de mezcla de 8 minutos a 6 rpm. El aplastamiento de comprimidos se realizó en una prensa rotativa de comprimidos Korsch XL200 WIP de 20 estaciones. Se evaluaron las fuerzas de aplastamiento principales en el intervalo de 14 a 19 kN (punto central de 16,5 kN). Los atributos del núcleo de comprimido evaluados incluyeron la uniformidad del fármaco activo, la prueba, la disolución a los 15 y 30 minutos, el tiempo de disgregación, la dureza (resistencia a la trituración), la abrasión, la variabilidad del peso del comprimido (en intervalo de peso), la variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal y el aspecto visual. Los atributos adicionales de la mezcla final de la distribución de tamaño de partícula, la densidad aparente, el área superficial específica (BET en inglés) y la fluidez también se controlaron y se investigó su correlación con la densidad en la separación de la cinta. Las variables de compactación en rodillos por tamizado y el aplastamiento por compresión se resumen en la Tabla 12A, a continuación. Además, una pequeña porción de cada mezcla final se aplastó con una fuerza de aplastamiento de comprimido significativamente reducida de 7 kN para examinar el impacto en la dureza del comprimido, la abrasión, el tiempo de disgregación y el rendimiento de disolución *in vivo*.

Tabla 12A

Variable	-1	0	+1
Compactación en rodillos y tamizado			
Fuerza de compactación en rodillos (kN/cm)	2	3,5	5
Tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm)	2	3	4
Tamaño de partícula de fármaco activo (D [v, 0,5]) (mm)	29	38	47
Fuerza de aplastamiento principal (kN)	14	16,5	19

5 Los resultados de la mezcla final se presentan en la Tabla 12B, donde la fuerza de compactación en rodillos ("RCF" en inglés) está en kN/cm, el tamaño de separación está en mm, la densidad en la separación de la cinta está en g/ml, la distribución de tamaño de partícula ("PSD") del fármaco activo está en D [v, 0,5]  $\mu\text{m}$ , la PSD de la mezcla final está en D [v, 0,5]  $\mu\text{m}$ , el área de superficie específica de la mezcla final según la teoría de Brunauer-Emmett-Teller ("BET") está en  $\text{m}^2/\text{g}$  y el coeficiente en función del flujo de la mezcla final ("FFC" en inglés) es a 1.000 Pa.

Tabla 12B

Patrón	RCF	Tamaño de separación	PSD del fármaco activo	Densidad en la separación de la cinta	PSD de la mezcla final	Densidad aparente de la mezcla final	BET de la mezcla final	FFC de la mezcla final
0	3,5	3	38	1,07	89	0,57	1,3	4,9
--+	2,0	2	47	0,99	80	0,53	1,1	6,1
+--	5,0	2	29	1,17	198	0,59	1,6	4,5
++-	5,0	4	29	1,15	98	0,57	1,5	3,8
-+-	2,0	4	29	0,94	68	0,48	1,1	5,3
0	3,5	3	38	1,07	91	0,58	1,2	5,2
+++	5,0	2	47	1,17	231	0,57	1,4	4,9
--+	2,0	4	47	0,95	73	0,52	1,0	6,5
---	2,0	2	29	1,00	82	0,50	1,2	5,1
+++	5,0	4	47	1,10	102	0,54	1,4	4,2
0	3,5	3	38	1,08	100	0,52	1,3	4,9

10 La fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación tuvieron un efecto sobre la densidad en la separación. La distribución de tamaño de partícula de la mezcla final, evaluada como D [v, 0,5], se ve afectada por la fuerza de compactación en rodillos (efecto numéricamente positivo) y el tamaño de separación (efecto numéricamente negativo) y su interacción. La fuerza de compactación en rodillos tuvo un efecto únicamente en la densidad aparente.

15 La fluidez de la mezcla final ( $R^2 = 0,99$ ), expresada como coeficiente en función del flujo, se midió usando una celda de cizallamiento de anillo a una presión de 1.000 Pa. El factor principal que afecta a la fluidez parece ser la fuerza de compactación en rodillos ( $p = 0,0001$ ), donde el aumento de la fuerza conduce a una mezcla final con un flujo más deficiente (FFC más bajo). El tamaño de partícula del fármaco activo (donde el tamaño de partícula más pequeño D [v, 0,5] conduce a un flujo más deficiente;  $p = 0,0013$ ) y la interacción con la fuerza de compactación en rodillos ( $p = 0,0203$ ) y la interacción de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación ( $p = 0,0060$ ) también afectan a la fluidez. En resumen, las correlaciones entre la densidad en la separación de la cinta y las propiedades de la mezcla final muestran dos efectos diferentes: (1) una densidad en la separación de la cinta más alta se correlaciona con una PSD de la mezcla final más grande D [v, 0,5] y una densidad aparente más alta, tal como se esperaba debido al mayor grado de densificación durante la compactación en rodillos; (2) una densidad en la separación de la cinta más alta se correlaciona con unas propiedades de flujo más deficientes, una observación que es puesta a la expectativa; y (3) unas fuerzas de compactación en rodillos más altas y un tamaño de partícula del fármaco activo más bajo afectan a la fluidez de la mezcla final y la uniformidad del llenado de troquel provocando más variación en las MCF resultantes en donde la variación disminuye ligeramente con el aumento de la MCF ( $p = 0,0035$ ). En la Figura 13, se representan gráficos de superficie tridimensionales de la fuerza de compactación en rodillos y la distribución de tamaño de partícula del fármaco activo en la fluidez y de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación en la fluidez.

## ES 2 969 014 T3

5 Los resultados del núcleo de comprimido final se presentan en la Tabla 12C, donde "MCF" se refiere a la fuerza de aplastamiento principal (kN); "CU" se refiere a uniformidad de contenido (% de RSD); prueba (%) se refiere a la prueba de fármaco activo; "Disol. a los 15 min" se refiere al % de disolución después de 15 minutos; "Tiempo de disg." se refiere al tiempo de disgregación promedio en segundos; "Dur." se refiere a la dureza promedio(N); "Abra". se refiere a la abrasión (%); "Interv. de peso" se refiere al intervalo de peso (mg) y es el peso máximo menos el mínimo del comprimido; "Var. de peso" se refiere a la variación de peso (% de RSD); "Var. de MCF" se refiere a la variación en la MCF; y "Asp. visual" se refiere al aspecto visual (% de bueno).

10

Tabla 12C

Patrón	MCF	Lote	CU	Prueba	Disol. a los 15 min	Tiempo de disg.	Dur.	Abra.	Interv. de peso	Var. de peso	Var. de MCF	Asp. visual
0	16,5	1A	1,9	99,9	94	189	59	0,4	12,0	1,6	7,4	66
	14,0	1B	2,0	99,2	94	145	60	0,3	8,9	1,6	7,6	60
--+	19,0	2A	1,0	100,9	96	163	58	0,4	7,8	1,1	5,3	61
	14,0	2B	1,3	100,9	97	147	59	0,3	5,7	1,0	6,1	57
+--	14,0	3A	2,8	99,5	95	140	58	0,3	12,0	2,0	11,9	42
	19,0	3B	2,7	99,3	93	179	61	0,4	13,0	2,2	9,6	48
++-	19,0	4A	2,9	99,3	95	179	61	0,3	11,0	2,1	10,1	100
	14,0	4B	2,6	99,7	92	160	59	0,3	16,0	3,0	11,8	97
-+-	14,0	5A	1,9	98,4	96	127	57	0,4	12,0	2,1	10,1	84
	19,0	5B	1,9	97,5	92	121	59	0,3	12,0	2,1	8,8	86
0	16,5	6A	2,3	100,6	94	152	60	0,4	11,0	2,0	7,8	67
	16,5	6B	1,4	99,3	94	141	63	0,3	7,3	1,3	7,3	68
+++	19,0	7A	1,6	100,3	91	213	56	0,4	9,1	1,6	7,9	45
	14,0	7B	2,0	99,7	93	202	52	0,4	11,0	1,6	9,2	34
-++	14,0	8A	1,0	101,2	98	130	55	0,5	6,8	1,2	6,2	92
	19,0	8B	1,7	100,2	95	157	52	0,4	7,1	1,2	5,8	93
---	19,0	9A	2,5	99,4	95	170	63	0,4	12,0	1,7	8,0	57
	14,0	9B	2,0	98,5	95	167	61	0,3	10,0	1,7	9,4	54
+++	14,0	10A	2,1	101,2	97	177	57	0,4	9,9	1,8	8,3	93
	19,0	10B	1,5	101,0	96	178	58	0,4	8,7	1,6	7,6	99
0	19,0	11A	1,8	100,0	93	175	57	0,4	10,0	1,7	7,2	58
	16,5	11B	1,4	100,1	95	184	58	0,4	8,9	1,6	8,2	56

15 La variación de MCF se puede relacionar con el intervalo de peso del comprimido ( $R^2 = 0,83$ ) y la uniformidad del contenido ( $R^2 = 0,81$ ) de manera similar con los efectos de la fuerza de compactación en rodillos y la PSD del fármaco activo. Se calculó el % de RSD de los valores de contenido individual de los comprimidos clasificados. Se mejoró la uniformidad del contenido (% de RSD más bajo) con fuerzas de compactación en rodillos más bajas y usando un fármaco activo con un tamaño de partícula más grande. Todos los resultados fueron menores del 4 % de RSD.

20 Los datos, presentados en ejemplos anteriores, sugieren una homogeneidad aceptable de las mezclas y, por lo tanto, la uniformidad del contenido está relacionada principalmente con la variabilidad en el peso del comprimido. Esta conclusión coincide con la evaluación estadística de los resultados del Ejemplo 12, que muestra interacciones entre la uniformidad de contenido (% de RSD), la variación en MCF y el intervalo de peso del comprimido.

25 La dureza promedio de los comprimidos varía entre 52 N y 61 N en los comprimidos aplastados a 14 kN, entre 58 N y 63 N en los comprimidos aplastados a 16,5 kN y entre 52 N y 63 N en los comprimidos aplastados a 19 kN. Esto es consistente con la forma de los perfiles de fuerza-dureza de la formulación que se vuelve casi plana por encima de 14 kN. Los comprimidos prensados con la fuerza de aplastamiento reducida de 7 kN tienen una dureza reducida, en

el intervalo de 40-50 N. La dureza del comprimido está relacionada con la abrasión, el tiempo de disgregación y la disolución, tal como se presenta en la Figura 14 (donde NLT significa no menos de y NMT se refiere a no más de); los ligeros cambios en estas variables únicamente se observan en la dureza ligeramente reducida de los núcleos aplastados a 7 kN. La Figura 14 demuestra que se obtuvieron un rendimiento de abrasión, un tiempo de disgregación y una disolución aceptables con los comprimidos prensados con una MCF de 7 kN, con los valores obtenidos lejos del límite de fallo.

La abrasión se sometió a ensayo usando una versión modificada del ensayo de friabilidad farmacopéutica donde el tambor tiene múltiples deflectores (laminillas); se rotan aproximadamente 100 g de núcleos de comprimido durante un total de 1.250 revoluciones a 100 rpm. Este ensayo se considera que es un ensayo más riguroso de la capacidad de los comprimidos para resistir la abrasión que el ensayo de friabilidad farmacopéutica y se usa para evaluar la idoneidad de los núcleos de comprimido para la operación de recubrimiento en un recubridor de bandeja. Se halló que la abrasión era del <0,6 % en todas las condiciones sometidas a ensayo. Esto también es válido para los comprimidos aplastados con la fuerza de aplastamiento significativamente reducida de 7 kN donde la abrasión únicamente se aumenta ligeramente (consulte la Figura 14). Se observaron efectos estadísticamente significativos, pero inapreciables, en la abrasión ( $R^2 = 0,76$ ) en cuanto a la PSD del fármaco activo y la interacción de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación.

El tiempo de disgregación no superó un valor promedio de 213 segundos ( $n = 6$ ) en ninguna de las condiciones examinadas. Los tiempos de disgregación se reducen significativamente en los comprimidos aplastados con la fuerza de aplastamiento baja de 7 kN. Se halló que la fuerza de compactación en rodillos tenía un efecto positivo en la disgregación ( $R^2 = 0,68$ ).

Las influencias menores de la compactación en rodillos y las fuerzas de aplastamiento principales resultan evidentes después de 15 minutos de disolución, conduciendo las fuerzas de aplastamiento y compactación en rodillos aumentadas a un % de disolución ligeramente reducido en el intervalo del 91 % al 98 % de disolución. Los valores de disolución después de 15 y 30 minutos se encuentran en el intervalo del  $\geq 80$  %, con valores mínimos en todas las condiciones examinadas del 91 % después de 15 minutos y del 92 % después de 30 minutos. La disolución no se vio afectada significativamente en los comprimidos aplastados con la fuerza de aplastamiento reducida de 7 kN.

El aspecto se evaluó mediante la inspección de una muestra de 320 núcleos de comprimido, recogidos en 10 puntos temporales a lo largo de todo el proceso de aplastamiento. El aspecto de la superficie del núcleo de comprimido se clasificó como no aceptable siempre que estuvieran presentes abolladuras en la cubierta del núcleo independientemente del tamaño de la abolladura. Las abolladuras se producen debido a la formación de película por punzón; la adherencia/deposición de la mezcla final (principalmente, el fármaco activo) a la punta del punzón, que aumenta con el paso del tiempo, causando una impresión sobre la superficie del comprimido.

Los datos indican que el tamaño de separación de la compactación en rodillos es el factor más influyente en el aspecto del comprimido ( $R^2 = 0,94$ ), tal como se mide mediante el porcentaje de núcleos buenos. El aumento del tamaño de separación reduce en gran medida la formación de película por punzón/adherencia; por tanto, se observan menos abolladuras. Adicionalmente, la interacción del tamaño de separación y la fuerza de compactación en rodillos tiene un efecto. En la fuerza de aplastamiento principal, se evaluó un intervalo de 14 kN a 19 kN en donde una MCF más alta reduce la tendencia a la formación de película por punzón/adherencia.

En conjunto, basándose en los resultados experimentales, las operaciones de compactación en rodillos y aplastamiento de comprimidos pueden afectar a la procesabilidad y los atributos de calidad de los núcleos de comprimido de la siguiente manera. En primer lugar, la fuerza de compactación en rodillos, así como el tamaño de partícula del fármaco activo, tienen un impacto en la fluidez de las mezclas finales resultantes. Una fuerza de compactación en rodillos más alta y un tamaño de partícula del fármaco activo más pequeño conducen a mezclas finales con valores de FFC más bajos (flujo más deficiente). En segundo lugar, la fuerza de compactación en rodillos y la PSD del fármaco activo tienen un impacto en la variación del peso del comprimido, que se expresa como intervalo de peso, en la variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal durante el aplastamiento del comprimido y en la uniformidad del contenido. El intervalo de peso del comprimido y la variabilidad de MCF aumentan al tiempo que la uniformidad de contenido disminuye con el aumento de la fuerza de compactación en rodillos y la disminución del tamaño de partícula del fármaco activo, que se puede relacionar con una fluidez más deficiente de la mezcla final. En tercer lugar, el tamaño de separación de la compactación en rodillos tiene un impacto en la adherencia/formación de película de los punzones durante el aplastamiento de comprimido y en el aspecto de comprimido. Un tamaño de separación más pequeño conduce a gránulos que son más cohesivos, lo que conduce a un aumento en la formación de película de los punzones y un mayor número de comprimidos con un aspecto deficiente (número aumentado de abolladuras). Finalmente, aunque la fuerza de aplastamiento principal durante la compresión tiene un impacto en la disgregación, los comprimidos prensados con fuerzas de aplastamiento principales en el intervalo de 14 a 19 kN y a 7 kN, a fin de investigar los comprimidos con una menor dureza, muestran, en su totalidad, una abrasión, una disgregación y un rendimiento de disolución *in vitro* aceptables.

Ejemplo 13

Los lotes de compresión a escala comercial de los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3 se realizaron con un tamaño de separación de la compactación en rodillos en el intervalo de 3 a 5 mm, con un intervalo de fuerza de compactación en rodillos de 2 a 5 kN/cm y con una fuerza de aplastamiento principal por compresión de 14 a 19 kN. El intervalo del tamaño de separación fue mayor en comparación con las evaluaciones experimentales previas a escala piloto (es decir, de 2 a 4 mm) debido al efecto observado del tamaño de separación en el aspecto físico. El aplastamiento se realizó en cada lote de mezcla final con dos puntos centrales y un ciclo adicional para producir un total de 11 lotes de núcleos de comprimido. Los experimentos se realizaron a una escala de 50,4 kg de mezcla final para producir hasta 420.000 núcleos de comprimido. Los lotes se produjeron con valores de densidad en la separación diana de 0,92 (densificación baja), 1,03 (punto central) y 1,14 g/ml (densificación alta) mediante la variación de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de separación. Un fármaco activo con un tamaño de partícula (D [v, 0,5]) de 38 µm se usó para producir todos los lotes. Los experimentos se realizaron en el equipo comercial previsto usando un Gerteis Mini-Pactor para la compactación en rodillos con una molienda integrada y usando una prensa rotativa de comprimidos Fette 1090i WIP de 21 estaciones para el aplastamiento.

En cuanto a los resultados de la distribución de tamaño de partícula del fármaco activo D [v, 0,5], la densidad aparente, el área de superficie específica y la fluidez de la mezcla final, se estimó un modelo lineal convencional de mínimos cuadrados. Este modelo incluía el término principal densidad en la separación de la cinta y ningún término de interacción. En cuanto a los resultados que se obtuvieron después de completar tanto la compactación en rodillos como el aplastamiento de comprimido, el modelo se amplió mediante los factores de la fuerza de aplastamiento principal y velocidad de rotor y los términos de interacción correspondientes de los tres factores.

Las variables de compactación en rodillos por tamizado y el aplastamiento por compresión se resumen en la Tabla 13 A, a continuación.

Tabla 13A

Variable	-1	0	+1
Compactación en rodillos y tamizado			
Densidad en la separación de la cinta (g/ml)	0,92	1,03	1,14
Fuerza de compactación en rodillos (kN/cm)	2	3,5	5
Tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm)	5	4	3
Compresión			
Fuerza de aplastamiento principal (kN)	14	16,5	19
Velocidad de rotor (rpm)	30	45	60

Los resultados experimentales de las propiedades de la mezcla final se presentan en la Tabla 13B, a continuación, donde "RCF" se refiere a la fuerza de compactación en rodillos (kN/cm); "Separación" se refiere al tamaño de separación entre rodillos (mm); "PSD" se refiere a la distribución de tamaño de partícula de la mezcla final (D [v, 0,5]); "Densidad" se refiere a la densidad de la mezcla final (g/ml), "BET" se refiere al área de superficie específica de la mezcla final según la teoría de Brunauer-Emmett-Teller; y "FCC" se refiere al coeficiente en función del flujo de la mezcla final a 1.000 Pa.

Tabla 13B

Patrón	Lote	RCF	Separación	Densidad en la separación (g/ml)		Mezcla final			
				Diana	Real	PSD	Densidad	BET	FCC
0	4/02	3,5	4	1,03	1,13	86	0,56	1,3	5,4
+	5/02	5,0	3	1,14	1,24	131	0,59	1,5	5,7
+	5/02	5,0	3	1,14	1,24	131	0,59	1,5	5,7
-	6/02	2,0	5	0,92	0,95	72	0,51	1,1	6,2
+	7/02	5,0	3	1,14	1,19	148	0,59	1,5	4,9
-	8/02	2,0	5	0,92	0,93	69	0,51	1,0	6,9

(continuación)

				Densidad en la separación (g/ml)		Mezcla final			
-	8/02	2,0	5	0,92	0,93	69	0,51	1,0	6,9
+	9/02	5,0	3	1,14	1,18	128	0,63	1,5	5,4
-	10/02	2,0	5	0,92	0,95	71	0,51	1,1	6,1
-	10/02	2,0	5	0,92	0,95	71	0,51	1,1	6,1
0	11/02	3,5	4	1,03	1,07	86	0,56	1,3	5,8

5 La fluidez se vio afectada por el factor de la densidad en la separación de la cinta, conduciendo una densidad creciente (una fuerza de compactación en rodillos aumentada y un tamaño de separación de la compactación en rodillos disminuida) a una mezcla final con un flujo más deficiente (FFC más bajo). El cambio en el intervalo más bajo del tamaño de separación (de 2 mm en los ejemplos a escala piloto anteriores a 3 mm) dio como resultado una mezcla final con una PSD más fina y un flujo mejor (valores de FFC más altos) en el intervalo de densificación más alto. El coeficiente en función del flujo fue mayor que el valor diana de al menos 4 en todas las combinaciones de parámetros estudiadas, con un valor mínimo de 4,9.

10 Los resultados del Ejemplo 13 fueron consistentes con los ejemplos a escala piloto anteriores y resultaron evidentes las mismas correlaciones entre la densidad en la separación de la cinta y las propiedades de la mezcla final. La densidad en la separación de la cinta tuvo un efecto en la PSD de la mezcla final (D [v, 0,5]) así como en la densidad aparente y el BET. Tal como se demostró en los ejemplos a escala piloto anteriores, una densidad en la separación de la cinta más alta conduce a una mezcla final con una PSD más grande, una densidad aparente más alta y un área de superficie (BET) aumentada.

20 Los datos experimentales muestran, además, que la densidad en la separación de la cinta, la fuerza de aplastamiento principal y la velocidad de rotor tienen un impacto en la variabilidad de MCF (R<sup>2</sup> = 0,96). La variabilidad de MCF es menor con gránulos de menor densidad (menor densidad en la separación). Dado que la densidad en la separación de la cinta está influenciada principalmente por la fuerza de compactación en rodillos, esto resulta consistente con los ejemplos a escala piloto anteriores donde la fuerza de compactación en rodillos mostró un efecto significativo sobre la variabilidad de MCF. La variabilidad también se disminuye con MCF altas y velocidades de rotación más lentas de la prensa de comprimidos. La variación en MCF se redujo en el Ejemplo 13 en comparación con los ejemplos a escala piloto anteriores y la variabilidad de MCF no fue mayor del 6,6 % en todas las combinaciones de parámetros estudiadas.

30 Los resultados del núcleo de comprimido final se presentan en las Tablas 13C y 13D. Los parámetros de proceso se presentan en la Tabla 13C, donde: "RCF" se refiere a la fuerza de aplastamiento en rodillos (kN/cm); "Separación" se refiere al tamaño de separación (mm); "Densidad" se refiere a la densidad en la separación (g/ml); "Velocidad" se refiere a la velocidad de rotor (rpm); y "MCF" se refiere a la fuerza de aplastamiento principal (kN). Los resultados experimentales se indican en la Tabla 13D, donde: "CU" se refiere a uniformidad de contenido (% de RSD); prueba (%) se refiere a la prueba de fármaco activo; "Disol. a los 15 min" se refiere al % de disolución después de 15 minutos; "Tiempo de disg." se refiere al tiempo de disgregación promedio en segundos; "Dur." se refiere a la dureza promedio(N); "Abra." se refiere a la abrasión (%); "Interv. de peso" se refiere al intervalo de peso (mg) y es el peso máximo menos el mínimo del comprimido; "Var. de peso" se refiere a la variación de peso (% de RSD); "Var. de MCF" se refiere a la variación en la MCF; y "Asp. visual" se refiere al aspecto visual (% de bueno) de 210.000 comprimidos.

Tabla 13C

Patrón	Lote	RCF	Separación	Densidad en la separación		Velocidad	MCF
				Diana	Real		
000	04/03	3,5	4	1,03	1,13	45	16,5
+--	05/03	5,0	3	1,14	1,24	30	14
+--	05/04	5,0	3	1,14	1,24	30	19
--+	06/03	2,0	5	0,92	0,95	30	19
++-	07/03	5,0	3	1,14	1,19	60	14
--+	08/03	2,0	5	0,92	0,93	60	19

(continuación)

Patrón	Lote	RCF	Separación	Densidad en la separación		Velocidad	MCF
				Diana	Real		
-00	08/04	2,0	5	0,92	0,93	45	16,5
+++	09/03	5,0	3	1,14	1,18	60	19
---	10/03	2,0	5	0,92	0,95	30	14
--	10/04	2,0	5	0,92	0,95	60	14
000	11/03	3,5	4	1,03	1,07	45	16,5

Tabla 13D

Patrón	Lote	CU	Prueba	Disol. a los 15 min	Tiempo de disg.	Dur.	Abra.	Interv. de peso	Var. de peso	Var. de MCF	Asp. visual
000	04/03	1,5	99,9	95	180	60	0,25	5,1	0,86	4,5	100
+--	05/03	2,4	99,7	95	193	62	0,23	9,9	1,25	5,3	100
+++	05/04	1,4	100,8	98	207	62	0,26	7,7	1,22	4,3	100
--+	06/03	1,3	98,9	96	155	57	0,28	5,7	0,85	2,4	100
++-	07/03	1,5	100,5	96	190	63	0,25	7,4	1,04	6,6	99
++	08/03	2,1	98,6	96	150	72	0,24	7,7	1,10	3,9	100
-00	08/04	1,0	97,6	95	156	68	0,26	6,1	0,77	3,7	100
+++	09/03	1,6	101,0	96	214	62	0,32	10,5	1,35	4,9	100
---	10/03	1,4	99,3	96	149	61	0,30	7,0	0,85	4,0	100
--	10/04	1,0	98,4	96	141	64	0,28	6,2	1,00	4,9	100
000	11/03	1,7	99,2	93	187	64	0,24	8,5	1,27	4,8	100

5 El peso de comprimido y la uniformidad de contenido muestran valores de RSD bajos de no más del 1,4 % en cuanto a la RSD del peso de comprimido y de no más del 2,4 % en cuanto a la RSD de la uniformidad de contenido, lo que confirma la robustez del proceso en todas las combinaciones de parámetros estudiadas. Los comprimidos sometidos a ensayo se encontraban dentro de los límites de aceptación del peso del comprimido individual de 111,0 a 129,0 mg ( $\pm 7,5$  % del peso nominal en prensa de 120,0 mg). La diferencia entre el peso máximo y mínimo del comprimido individual se encuentra en el intervalo de 5,1 a 10,5 mg en los comprimidos fabricados en todas las condiciones. La uniformidad de contenido y el % de RSD de los valores individuales se evaluaron usando los mismos métodos que en los ejemplos a escala piloto anteriores.

15 La interacción de la densidad en la separación de la cinta y la fuerza de aplastamiento principal, así como la interacción de MCF y la velocidad de rotor, mostraron un efecto sobre el % de RSD de la uniformidad de contenido.

El análisis de los lotes de comprimidos en todas las condiciones sometidas a ensayo se encuentra en el intervalo aceptable del 95,0 % al 105,0 % de la indicación de la etiqueta, variando del 97,6 % al 101,0 %.

20 Los datos del Ejemplo 13 son consistentes con los resultados de los ejemplos a escala piloto anteriores y la forma de los perfiles de fuerza-dureza de la formulación. No se indicaron factores significativos que afectaran a la dureza del comprimido en el intervalo estudiado. La dureza promedio de los comprimidos varió entre 61 y 64 N en los comprimidos aplastados a 14 kN, entre 60 N y 68 N en los comprimidos aplastados a 16,5 kN y entre 57 N y 72 N en los comprimidos aplastados a 19 kN. Los datos respaldan el uso de un ensayo de dureza de control en el proceso en los núcleos de comprimido basado en una dureza promedio de los núcleos de comprimido de 45 N (mínima), a fin de garantizar el control de calidad del proceso y del producto.

30 La abrasión se sometió a ensayo usando el mismo método usado para someter a ensayo muestras de los ejemplos a escala piloto anteriores. Los resultados de abrasión fueron bajos en los núcleos de comprimido producidos en todas las condiciones examinadas con una pérdida máxima del 0,32 %.

En línea con los resultados de los ejemplos a escala piloto anteriores, los datos experimentales muestran una disgregación aceptable en los núcleos de comprimido producidos en todas las condiciones sometidas a ensayo y el tiempo de disgregación no superó un valor promedio de 214 segundos (n = 6). Se halló que la densidad en la separación de la cinta tenía un efecto positivo sobre la disgregación (R2 = 0,96). La disolución no se vio afectada por ninguno de los factores evaluados en el Ejemplo 13.

El ensayo de aspecto se realiza en 320 núcleos de comprimido de los tamaños de lote de 210.000 comprimidos y en 640 núcleos de comprimido de los lotes de 420.000 comprimidos usando el método de los ejemplos a escala piloto anteriores. El número de núcleos de comprimido sin abolladuras se indicó como porcentaje de núcleos buenos. En la totalidad de los lotes, a excepción de uno, los resultados del Ejemplo 13 (a escala comercial y en el equipo de fabricación comercial previsto) muestran que el 100 % de los comprimidos evaluados tienen un aspecto aceptable (sin evidencia de adherencia del comprimido). El único lote que mostró una menor adherencia del comprimido se fabricó en las condiciones que se preveía que serían peores (es decir, las condiciones que se esperaba que produjeran la mayoría de los defectos de aspecto basándose en los resultados de los ejemplos a escala piloto anteriores) y que tenían el tamaño de separación más pequeño (3,0 mm), la fuerza de compactación en rodillos más alta (5,0 kN/cm) y la MCF más baja (14 kN). Este lote tenía el 91 % de los núcleos de comprimido con un aspecto aceptable de 640 núcleos de comprimido sometidos a ensayo para determinar el tamaño de lote a gran escala (420.000 comprimidos).

Se realizó una evaluación estadística de los resultados del Ejemplo 13. La media de todos los resultados estuvo muy alejada del límite de fallo. Además, los intervalos de todos los lotes para determinar todos los resultados (es decir, todos los valores individuales) cumplieron los criterios de aceptación establecidos. En todas las combinaciones estudiadas en el Ejemplo 13, se produjo un producto farmacéutico de calidad aceptable.

Se han hallado los siguientes impactos en la procesabilidad y los atributos de calidad de los núcleos de comprimido. En primer lugar, se confirmó el impacto de la densidad en la separación de la cinta en las propiedades de la mezcla final resultante: la fluidez, la PSD, la densidad aparente y el BET. A medida que aumenta la densificación de la cinta, se produce una mezcla final con valores de FFC más bajos (flujo más deficiente). En segundo lugar, la densidad en la separación de la cinta, la fuerza de aplastamiento principal y la velocidad de rotación de la prensa de comprimidos tienen un impacto en la variabilidad de MCF. Se confirmó que la variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal es menor con mezclas finales que se han densificado menos durante la compactación en rodillos (menor densidad en la separación), lo que se puede relacionar con una fluidez mejorada de la mezcla final. La variabilidad se reduce ligeramente con una fuerza de aplastamiento principal aumentada y una velocidad de rotación disminuida. Mediante el cambio del tamaño de separación de 3 a 5 mm (en comparación con entre 2 y 4 mm en los ejemplos a escala piloto anteriores), se obtuvo una mezcla final con mejor fluidez, reduciendo, en general, la variabilidad de MCF en comparación con los ejemplos a escala piloto anteriores. Se aplica lo mismo a la variabilidad del peso del núcleo, lo que muestra una correlación con la variabilidad de la fuerza de aplastamiento principal. En tercer lugar, la velocidad del rotor de aplastamiento de comprimidos tuvo un efecto significativo únicamente en la variabilidad de MCF, con una magnitud baja. No existió ningún impacto en los atributos del núcleo de comprimido (por ejemplo, la dureza). Por lo tanto, se puede concluir que no se espera ningún impacto en los atributos de calidad del producto farmacéutico al variar la velocidad del rotor en el intervalo evaluado.

En resumen, el análisis a escala comercial del Ejemplo 13 confirmó los resultados de los ejemplos a escala piloto anteriores en el sentido de que un grado reducido de densificación durante la compactación en rodillos produce gránulos que funcionan mejor durante la compresión (mejor fluidez, menor variabilidad en MCF y menor variabilidad del peso de comprimido). El aspecto de los núcleos fue bueno; únicamente un lote individual, producido en las peores condiciones previstas (mayor densificación y menor MCF), mostró alguna abolladura (todos los demás lotes produjeron el 100 % de los núcleos de comprimido sin abolladuras). La disgregación fue rápida y la disolución no se vio afectada por ninguno de los factores estudiados.

#### Ejemplo 14

En los ejemplos anteriores, el impacto del tamaño de partícula del fármaco activo en la procesabilidad y los atributos del producto farmacéutico se examinaron a escala piloto (105.000 unidades de núcleos). Los resultados generados durante estos experimentos demostraron que un fármaco activo con un tamaño de partícula más pequeño mostraba más variabilidad durante el procesamiento. Por lo tanto, se realizaron análisis adicionales a escala comercial (420.000 unidades, usando el equipo de fabricación comercial previsto) con un fármaco activo con menor D [v, 0,5] en los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3 con el fin de confirmar los efectos observados y la magnitud de los mismos. En la Tabla 14A, se presenta una descripción general de estos lotes, donde "PSD" se refiere a la distribución de tamaño de partícula del fármaco activo (D [v, 0,5] en  $\mu\text{m}$ ); "RCF" se refiere a la fuerza de compactación en rodillos (kN/cm), "Tamaño de separación" se refiere al tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm); "Densidad en la separación" se refiere a la densidad en la separación real (g/ml); "MCF" se refiere a la fuerza de aplastamiento principal (kN); y "Velocidad" se refiere a la velocidad de rotor en rpm, donde el lote 0032 se aplastó hasta dar comprimidos parcialmente con 45 rpm y con 60 rpm.

Tabla 14A

Lote	PSD	RCF	Tamaño de separación	Densidad en la separación	MCF	Velocidad
0032	29	5	4	1,17	14	45
						60/45
0043	27	2	5	0,98	16,5	60
0044	27	4	5	1,14	16,5	60
0045	29	2	5	0,98	16,5	60
0046	32	2	5	0,96	16,5	60
0007	38	5	3	1,19	14	60
0035	38	2	5	0,94	16,5	60

Los resultados de los experimentos se presentan en la Tabla 14B, en donde el método de análisis de resultados es el mismo que de los ejemplos anteriores.

5

Tabla 14B

Lote	FCC	CU	Prueba	Disol. a los 15 min	Tiempo de disg.	Dur.	Abra.	Interv. de peso	Var. de peso	Var. de MCF	Asp. visual
0032	4,4	2	99,2	92	164	69	0,22	12	1,7	8,1	68
		1,9	101,2	95	196	67	0,22	9,4	1,3	7,1	
0043	5,1	1,4	100,3	97	160	67	0,24	9,3	1	4,1	95
0044	4,6	1,7	99,9	97	201	63	0,2	9,2	1,4	5,8	71
0045	5,2	1,5	99,4	98	159	67	0,23	8,1	1,4	4,9	96
0046	6,1	1,3	100,3	99	162	65	0,23	6,4	1	3,7	98
0007	4,9	1,5	100,5	96	190	63	0,25	7,4	1	6,6	91
0035	6,5	1,4	100	95	155	66	0,27	6,8	1	4,2	100

Los resultados experimentales confirman que un fármaco activo con una distribución de tamaño de partícula menor ( $D [v, 0,5]$ ) conduce a una variación del peso de comprimido y una variación de la fuerza de aplastamiento principal y uniformidad de las unidades de dosificación aumentadas. Este efecto se observó en condiciones de mayor densificación durante la compactación en rodillos (mayor fuerza de compactación en rodillos y/o menor tamaño de separación). Sin embargo, las condiciones de menor densificación no mostraron esta influencia. Según una teoría y sin quedar ligados a teoría particular alguna, estos efectos pueden estar relacionados con la fluidez de las mezclas finales. Los resultados experimentales confirmaron que el aumento de la fuerza de compactación en rodillos y el tamaño de partícula del fármaco activo más pequeño tienen un impacto negativo en la fluidez de la mezcla final resultante.

10

15

El tamaño de partícula del fármaco activo más pequeño condujo a un aumento de la adherencia/formación de película durante el aplastamiento de comprimidos cuando se usan los gránulos producidos en condiciones de mayor densificación durante la compactación en rodillos (5 kN/cm). El fármaco activo con una menor  $D [v, 0,5]$  condujo a un mayor número de comprimidos con un aspecto deficiente (número aumentado de abolladuras). Este impacto de una mayor fuerza de compactación en rodillos en el aspecto de los núcleos de comprimido también resultó evidente para un tamaño de separación de 5 mm.

20

El aspecto de todos los comprimidos recubiertos con película fabricados con una densificación reducida durante la compactación en rodillos (2 kN/cm, 5 mm) fue aceptable independientemente del tamaño de partícula del fármaco activo usado ( $D [v, 0,5]$  de 27 a 38  $\mu\text{m}$ ), cuando los lotes se sometieron a ensayo según los criterios de aceptación comercial.

25

En resumen, en un fármaco activo con un tamaño de partícula de  $D [v, 0,5]$  de 27  $\mu\text{m}$ , se demostró que el aspecto y la procesabilidad del comprimido eran aceptables a escala comercial (mediante el uso de un tamaño de separación de 5 mm y una fuerza de 2 kN/cm durante la compactación en rodillos). Los experimentos confirmaron que el tamaño de partícula del fármaco activo tiene un impacto en la fluidez de la mezcla final (en interacción con la fuerza de compactación en rodillos) y, por tanto, la variabilidad durante la fabricación de comprimidos y la uniformidad de

30

contenido del producto farmacéutico. Además, la fabricación de lotes a gran escala reveló un efecto del tamaño de partícula del fármaco activo y la fuerza de compactación en rodillos en el aspecto del comprimido, además del impacto del tamaño de separación conocido.

5 Ejemplo 15

Los experimentos de recubrimiento de película se realizaron a una escala piloto de 50.000 comprimidos (núcleos de comprimido de 6,0 kg) usando núcleos de comprimido de dos lotes de núcleos de comprimido correspondientes al comprimido prototipo 3. El diseño del experimento de recubrimiento se detalla en la Tabla 15A, a continuación.

10

Tabla 15A

Factor	-1	0	+1
Contenido de sólidos de la suspensión de recubrimiento (%)	14	17	20
Tasa de pulverización (g/min)	7,5	10,0	12,5
(Tasa de pulverización [g/min por kg de núcleos])	(1,25)	(1,67)	(2,08)
Temperatura del producto diana (°C)	40	42,5	45

Los ajustes y resultados experimentales diana se indican en la Tabla 15B, donde: "Sólidos" se refiere al contenido de sólidos (%); "Tasa" se refiere a la tasa de pulverización diana (g/min); "Temp." se refiere a la temperatura del producto diana (°C); "Velocidad" se refiere a la velocidad de bandeja real (rpm); "Tiempo" se refiere al tiempo de pulverización real (min); "Disol. a los 15 min" se refiere al % de disolución después de 15 minutos (%); "Disg." se refiere al tiempo de disgregación promedio (s); "Asp." se refiere a la puntuación de aspecto promedio; y "LOD" se refiere a la pérdida por secado (%).

15

20

Tabla 15

Patrón	Sólidos	Tasa	Temp.	Velocidad	Tiempo	Disol. a los 15 min	Disg.	Asp	LOD
-0+	14	10	45	4-14	177	93	171	3,0	1,7
0-0	17	7,5	42,5	7-12	215	93	173	2,6	1,8
++	14	12,5	45	8-14	139	95	188	2,6	1,6
--	14	7,5	45	8-14	227	94	205	2,0	1,6
-+-	14	12,5	40	12-14	138	94	156	2,8	2,2
000	17	10,0	42,5	12-14	164	97	133	2,8	1,8
++-	20	12,5	40	13-14	118	91	167	3,4	1,8
+++	20	12,5	45	12-14	118	95	155	3,0	1,8
+--	20	7,5	45	10-14	193	93	199	2,4	1,5
+-	20	7,5	40	10-14	186	94	176	2,8	2,0
000	17	10	42,5	10-14	173	93	165	2,6	2,0
---	14	7,5	40	13-14	227	95	155	2,0	2,1

La temperatura del producto tiene el mayor impacto en el tiempo de disgregación promedio (n = 6), conduciendo una temperatura aumentada a un aumento del tiempo de disgregación. Sin embargo, el efecto no es estadísticamente significativo (p = 0,156) y el modelo es deficiente (R2 = 0,57), en línea con los resultados esperados, ya que el parámetro del proceso de recubrimiento debe tener un efecto de bajo a nulo en la disgregación o disolución del recubrimiento no funcional aplicado. Todos los tiempos de disgregación promedio estuvieron en el intervalo aceptable de no más de 300 segundos (intervalo de 133 a 205 segundos), obteniéndose el tiempo más largo de 205 segundos con la combinación de un contenido de sólidos bajo, una tasa de pulverización baja (por lo tanto, el tiempo de pulverización más largo) y la temperatura del producto más alta.

25

30

Se midió la disolución promedio a los 15 minutos (n = 6 comprimidos). No se halló ningún factor que fuera estadísticamente significativo para determinar el rendimiento de disolución *in vitro* (R2 = 0,43). Los resultados de disolución promedio a los 15 minutos estuvieron todos en el intervalo aceptable (al menos el 80 %) y variaron entre el 91 % y el 97 %.

El aspecto se evaluó de manera independiente por parte de cinco científicos individuales. Una muestra de comprimidos recubiertos con película de cada uno de los ciclos de DoE se clasificó según su aspecto en una escala de 1 a 6. La puntuación de aspecto 1 se refiere a un aspecto de recubrimiento de película muy bueno con una superficie lisa y brillante; el estampado en bajorrelieve tiene bordes afilados y finos. La puntuación de aspecto 2 se refiere a un recubrimiento de película bueno con una superficie bastante lisa y algo pulida; el estampado en bajorrelieve tiene bordes afilados. La puntuación de aspecto 3 se refiere a un aspecto aceptable del recubrimiento de película con cierta rugosidad notable; el estampado en bajorrelieve es menos distintivo. La puntuación de aspecto 4 se refiere a un aspecto del recubrimiento de película suficiente con una rugosidad notable; el estampado en bajorrelieve es más borroso. La puntuación de aspecto 5 se refiere a un aspecto deficiente del recubrimiento de película. Los aspectos negativos del aspecto podrían incluir defectos de la película, signos de piel de naranja y/o un estampado en bajorrelieve borroso. Podría ser visible algo de llenado. La puntuación de aspecto 6 se refiere a un aspecto del recubrimiento de película muy deficiente. Extensos efectos de la película y/o la piel de naranja visible. Estampado en bajorrelieve difícil de leer. Podría ser visible algo de llenado. La tasa de pulverización fue el único factor estadísticamente significativo ( $p = 0,0253$ ) en el modelo estadístico del aspecto ( $R^2 = 0,78$ ). El contenido de sólidos en la suspensión de recubrimiento y la interacción entre el contenido de sólidos de la suspensión de recubrimiento y la temperatura del producto también tiene impactos en el aspecto, pero se determinó que estos no eran estadísticamente significativos. La disminución de la tasa de pulverización y la disminución del contenido de sólidos en la suspensión de recubrimiento conducen a comprimidos con un aspecto mejorado (una puntuación más baja según la clasificación de acuerdo con los criterios de aspecto).

Ejemplo 16

Los parámetros de recubrimiento evaluados en el Ejemplo 16 se optimizaron y confirmaron a la escala de fabricación comercial prevista usando el equipo comercial y usando los comprimidos correspondientes al comprimido prototipo 3. La tasa de pulverización [g/min por kg de núcleos] de 1,25 a 2,08 g/min por kg de los núcleos evaluados en el Ejemplo 15 se modificó ligeramente para la ampliación con el fin de aprovechar el efecto positivo de las tasas de pulverización más lentas en el aspecto. Se procesó un lote de viabilidad inicial comenzando en "condiciones secas" (tasa de pulverización de 1,0 g/min por kg, temperatura del producto de 47 °C), con la segunda mitad del lote procesada en "condiciones húmedas" (tasa de pulverización de 1,9 g/min por kg, temperatura del producto de 39 °C). No se observó ni secado por pulverización (indicado mediante la formación de polvo fino) ni adherencia de los comprimidos (indicador de las condiciones que son demasiado húmedas) y los intervalos propuestos se consideraron factibles a escala.

El volumen de aire de entrada se ajustó con éxito al tamaño de lote comercial previsto, a 1.200 m<sup>3</sup>/h, y la presión de pulverización se fijó en 0,2 MPa (2,0 bares). Las boquillas de pulverización se fijaron a una distancia de 20 cm del lecho de núcleo en un ángulo de pulverización de aproximadamente 90°, con un ajuste del ángulo posible en respuesta al movimiento del lecho de núcleo. La rotación de la bandeja se aumentó durante todo el procesamiento de 9 rpm a 14 rpm en incrementos de 1 rpm. A la velocidad de rotación más alta de 14 rpm, el movimiento del lecho de núcleo fue turbulento y, por lo tanto, se disminuyó hasta 12 rpm en el proceso de recubrimiento de película restante. El aspecto de este lote se puntuó en 2,7 (de aceptable a buen aspecto) de acuerdo con los criterios descritos en el Ejemplo 15.

Después del recubrimiento del lote de viabilidad, tres lotes se recubrieron en los puntos más seco, más húmedo y central de los intervalos de parámetros de recubrimiento propuestos a escala comercial. Se usaron núcleos que se fabricaron en los extremos de las condiciones y los puntos centrales para la unidad de compactación en rodillos y aplastamiento de comprimidos. La velocidad de rotación de la bandeja se aumentó durante todo el procesamiento de 8 a 12 rpm según se requería para mantener un ángulo de pulverización de aproximadamente 90° después del movimiento del lecho de núcleo. Las condiciones en las que se produjeron estos lotes se detallan en la Tabla 16A, a continuación. Las puntuaciones de aspecto también se presentan en la Tabla 16A y todas se encuentran en el intervalo aceptable. Estos resultados confirman los hallazgos del Ejemplo 15 de que la suavidad del recubrimiento de película se mejora a una tasa de pulverización más baja. Sin embargo, todos los lotes cumplieron todos los criterios de aceptación (incluyendo el ensayo de liberación). Los perfiles de disolución de estos lotes fabricados en la instalación comercial eran comparables a los lotes a escala piloto.

Tabla 16A

Descripción	Recubrimiento seco	Recubrimiento húmedo	Punto central
N.º de lote	0006/04	0007/04	0004/04
Fuerza de compactación en rodillos (kN/cm)	2	5	3,5
Tamaño de separación de la compactación en rodillos (mm)	5	3	4
Fuerza de aplastamiento principal (kN)	19	14	16,5
Valores establecidos/reales de la tasa de pulverización (g/min por kg)	1/0,96	1,9/1,85	1,45/1,4

## ES 2 969 014 T3

(continuación)

Descripción	Recubrimiento seco	Recubrimiento húmedo	Punto central
Intervalo de rotación de la bandeja (rpm)	8-11	8-12	8-12
Temperatura establecida/real del producto (°C)	47/47	39/40	43/43
Contenido de sólidos de la suspensión de recubrimiento (% en p/p)	14	14	14
Volumen establecido/real de aire de entrada (m <sup>3</sup> /h)	1.200	1.000	1.100
Tiempo de pulverización (min)	306	159	210
Puntuación de aspecto	1,9	3	2,3
LCD (%)	1,6	2,3	1,9

5 Todas las condiciones produjeron comprimidos recubiertos con película con un aspecto aceptable (puntuaciones en el intervalo de 2,3 a 2,8), lejos del límite de fallo (puntuación > 4). Se confirmó una influencia positiva de una menor tasa de pulverización en el aspecto. Adicionalmente, el aumento de la temperatura del producto condujo a una ligera mejora en el aspecto de los comprimidos recubiertos con película. Al comparar los resultados de aspecto de los lotes fabricados con una temperatura del producto alta y una tasa de pulverización baja o alta, la diferencia fue pequeña. Por lo tanto, en una carga de núcleo de comprimido de 35 a 48 kg, las condiciones de la tasa de pulverización de 1 a 1,9 g/min por kg de núcleos, la temperatura del producto de 39 a 47 °C, el volumen de aire de entrada de 1.000 a 1.200 m<sup>3</sup>/h, la velocidad de rotación de la bandeja entre 8 rpm y 14 rpm y el contenido de sólidos de la suspensión de recubrimiento del 14 % son aceptables para optimizar el aspecto y optimizar el tiempo de procesamiento.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica, comprendiendo el núcleo de comprimido:

- 5 (1) aproximadamente el 5 % en peso o más de un fármaco activo farmacéutico en partículas que es la Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib, en donde el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 65  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ;
- 10 (2) un lubricante con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso;
- 15 (3) un disgregante con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso;
- 20 (4) una carga con un contenido basado en el peso del núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de aproximadamente el 60 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 78 % en peso, de aproximadamente el 65 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso, de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso o de aproximadamente el 71 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso; y
- 25 (5) opcionalmente, hasta el 10 % en peso de un aglutinante;

en donde el núcleo de comprimido se puede obtener mediante compactación en rodillos de una mezcla previa del fármaco activo farmacéutico en partículas, el lubricante, el disgregante, la carga y, opcionalmente, el aglutinante mediante la aplicación de una fuerza de compactación de aproximadamente 1 kN/cm a aproximadamente 8 kN/cm, de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 5 kN/cm o de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 4 kN/cm.

2. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el contenido de fármaco activo farmacéutico en partículas basado en el peso del núcleo de comprimido es de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso o aproximadamente el 20 % en peso.

3. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,9] de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 44  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 65  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

4. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho núcleo de comprimido comprende lubricante intragranular y lubricante extragranular, en donde

- 50 (1) el contenido de lubricante intragranular basado en el peso de dicho núcleo de comprimido es de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,75 % en peso o de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y
- (2) el contenido de lubricante extragranular basado en el peso de dicho núcleo de comprimido es de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 0,75 % en peso a aproximadamente el 2,25 % en peso, de aproximadamente el 0,75 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 1,75 % en peso o de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso.

5. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el lubricante comprende estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y combinaciones de los mismos.

6. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho núcleo de comprimido comprende disgregante intragranular y disgregante extragranular, en donde

- 65 (1) el contenido de disgregante intragranular basado en el peso de dicho núcleo de comprimido es de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 0,25 % en

peso a aproximadamente el 1 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso y

5 (2) el contenido de disgregante extragranular basado en el peso de dicho núcleo de comprimido es de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, de aproximadamente el 1,25 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso, de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso o de aproximadamente el 1,5 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso.

7. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la relación en peso del disgregante intragranular respecto al disgregante extragranular es de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 2:1.

8. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disgregante comprende glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y combinaciones de los mismos.

20 9. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la carga comprende (1) lactosa o (2) lactosa y celulosa microcristalina, en donde la relación en peso de lactosa respecto a celulosa microcristalina es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,5:1.

10. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde:

30 (a) el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ; o  
(b) el fármaco activo farmacéutico en partículas tiene un tamaño de partícula D [v, 0,5] de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 65  $\mu\text{m}$ .

35 11. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el núcleo de comprimido comprende, además, un aglutinante con un contenido de aglutinante total basado en el peso de dicho núcleo de comprimido de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, opcionalmente, en donde el aglutinante comprende povidona, copovidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de los mismos.

12. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho núcleo de comprimido comprende:

45 (1) de aproximadamente el 17,6 % en peso a aproximadamente el 19,4 % en peso de Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib;  
(2) de aproximadamente el 43,3 % en peso a aproximadamente el 47,9 % en peso de celulosa microcristalina;  
50 (3) de aproximadamente el 28,9 % en peso a aproximadamente el 31,9 % en peso de monohidrato de lactosa;  
(4) de aproximadamente el 3,8 % en peso a aproximadamente el 4,2 % en peso de croscarmelosa sódica; y  
(5) de aproximadamente el 1,4 % en peso a aproximadamente el 1,6 % en peso de estearato de magnesio.

13. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende, además, un recubrimiento de película sobre la superficie de dicho núcleo de comprimido, en donde el núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto se caracteriza por:

55 (1) un perfil de disolución de tal manera que el 80 % del comprimido se disuelve en 20 minutos;  
(2) una dureza mínima de 45 N;  
(3) un tiempo de disgregación de no más de 300; y  
60 (4) una abrasión de menos del 1,0 %;

opcionalmente, en donde el núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto comprende de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso o de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del recubrimiento de película basado en el peso de dicho núcleo de comprimido y en donde el recubrimiento de película comprende:

65

- (1) de aproximadamente el 38 % en peso a aproximadamente el 42 % en peso de alcohol polivinílico;
- (2) de aproximadamente el 23,8 % en peso a aproximadamente el 26,3 % en peso de dióxido de titanio;
- (3) de aproximadamente el 19,2 % en peso a aproximadamente el 21,2 % en peso de macrogol/PEG3350; y
- (4) de aproximadamente el 14,1 % en peso a aproximadamente el 15,5 % en peso de talco.

5

14. Un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica, comprendiendo el núcleo de comprimido:

- (1) el 18,5 % en peso de Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib;
- (2) el 45,6 % en peso de celulosa microcristalina;
- (3) el 30,4 % en peso de monohidrato de lactosa;
- (4) el 4 % en peso de croscarmelosa sódica; y
- (5) el 1,5 % en peso de estearato de magnesio;

10

opcionalmente, en donde el núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica comprende:

15

- (1) el 2 % en peso de croscarmelosa sódica intragranular y el 2 % en peso de croscarmelosa sódica extragranular y;
- (2) el 0,25 % en peso de estearato de magnesio intragranular y el 1,25 % en peso de estearato de magnesio extragranular.

20

15. El núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la celulosa microcristalina es Avicel® PH-101 o equivalente.

25

16. Un núcleo de comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto, comprendiendo el comprimido recubierto:

- (1) el 17,79 % en peso de Forma A de polimorfo de hemifumarato de cobimetinib;
- (2) el 43,85 % en peso de celulosa microcristalina;
- (3) el 29,23 % en peso de monohidrato de lactosa;
- (4) el 3,84 % en peso de croscarmelosa sódica;
- (5) el 1,45 % en peso de estearato de magnesio; y
- (6) el 3,85 % en peso de recubrimiento de película;

30

opcionalmente, en donde el comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto comprende:

35

- (1) el 1,92 % en peso de croscarmelosa sódica intragranular y el 1,92 % en peso de croscarmelosa sódica extragranular y;
- (2) el 0,24 % en peso de estearato de magnesio intragranular y el 1,21 % en peso de estearato de magnesio extragranular.

40

17. El comprimido de unidad de dosificación farmacéutica recubierto de la reivindicación 16, en donde el recubrimiento de película comprende:

- (1) el 40 % en peso de alcohol polivinílico;
- (2) el 25 % en peso de dióxido de titanio;
- (3) el 20,2 % en peso de macrogol/PEG3350; y
- (4) el 14,8 % en peso de talco.

45

18. Un producto farmacéutico que comprende:

50

- (1) un primer comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17; y
- (2) un segundo comprimido que comprende {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (vemurafenib) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el primer comprimido y el segundo comprimido comprenden una preparación combinada para su uso en un método de tratamiento de uso simultáneo o secuencial en el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup>, en donde se administran uno o más primeros comprimidos para proporcionar una dosis total de 60 mg de cobimetinib, los días 1-21 de un ciclo de 28 días, y en donde se administran uno o más segundos comprimidos para proporcionar una dosis total de 960 mg de vemurafenib, dos veces cada día del ciclo de 28 días.

55

60

19. El producto farmacéutico para su uso en el método de tratamiento de la reivindicación 18, en donde el primer comprimido se administra secuencialmente con el segundo comprimido o en donde el primer comprimido se administra simultáneamente con el segundo comprimido.

65

20. El producto farmacéutico para su uso en el método de tratamiento de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en

donde el primer comprimido comprende 20 mg de cobimetinib, 40 mg de cobimetinib o 60 mg de cobimetinib.

21. El producto farmacéutico para su uso en el método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde el melanoma irreseccable o metastásico es melanoma con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup> y/o el melanoma irreseccable o metastásico es melanoma metastásico y/o el melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva de BRAF<sup>V600</sup> no se ha tratado previamente.
- 5

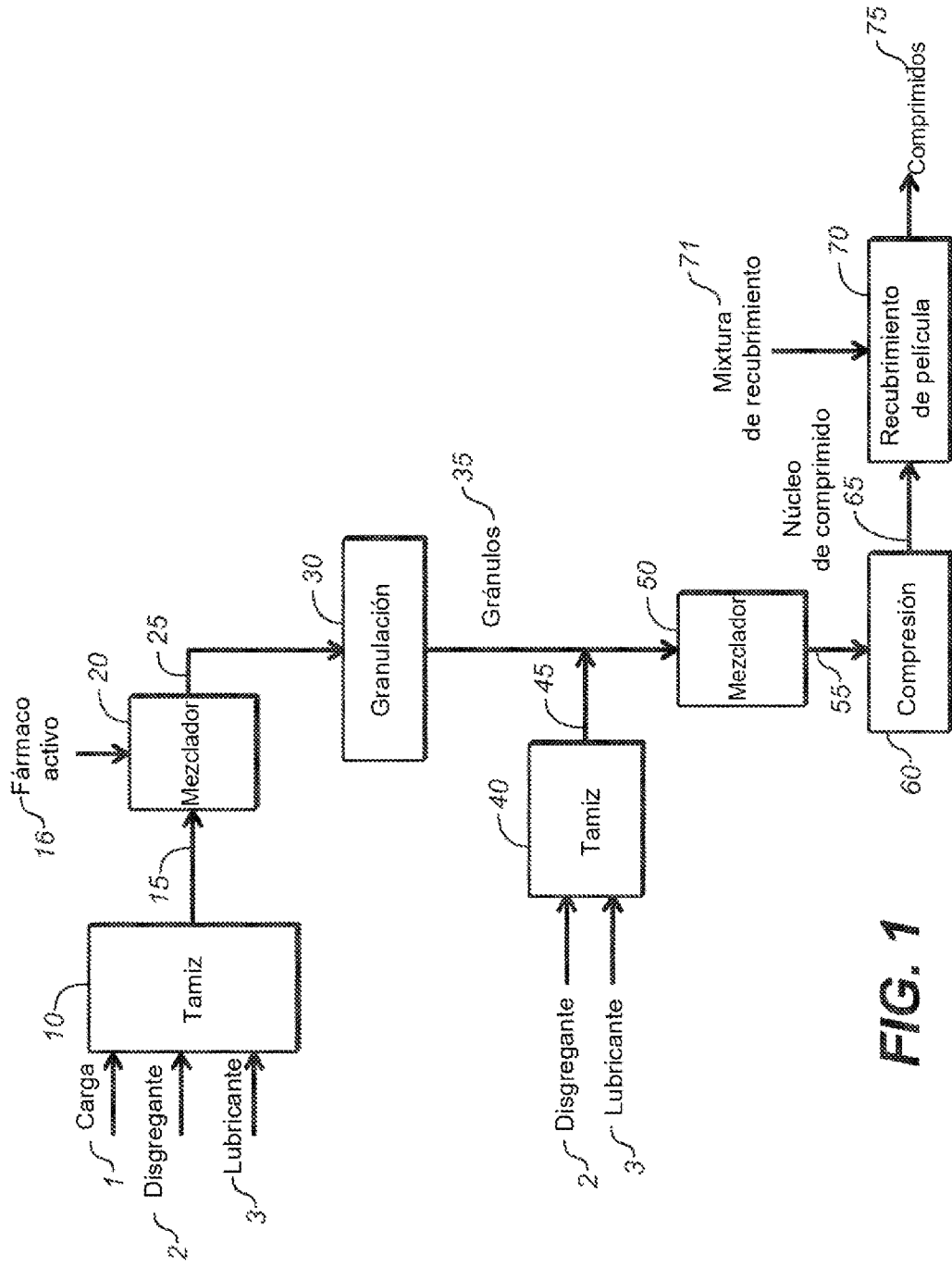


FIG. 1

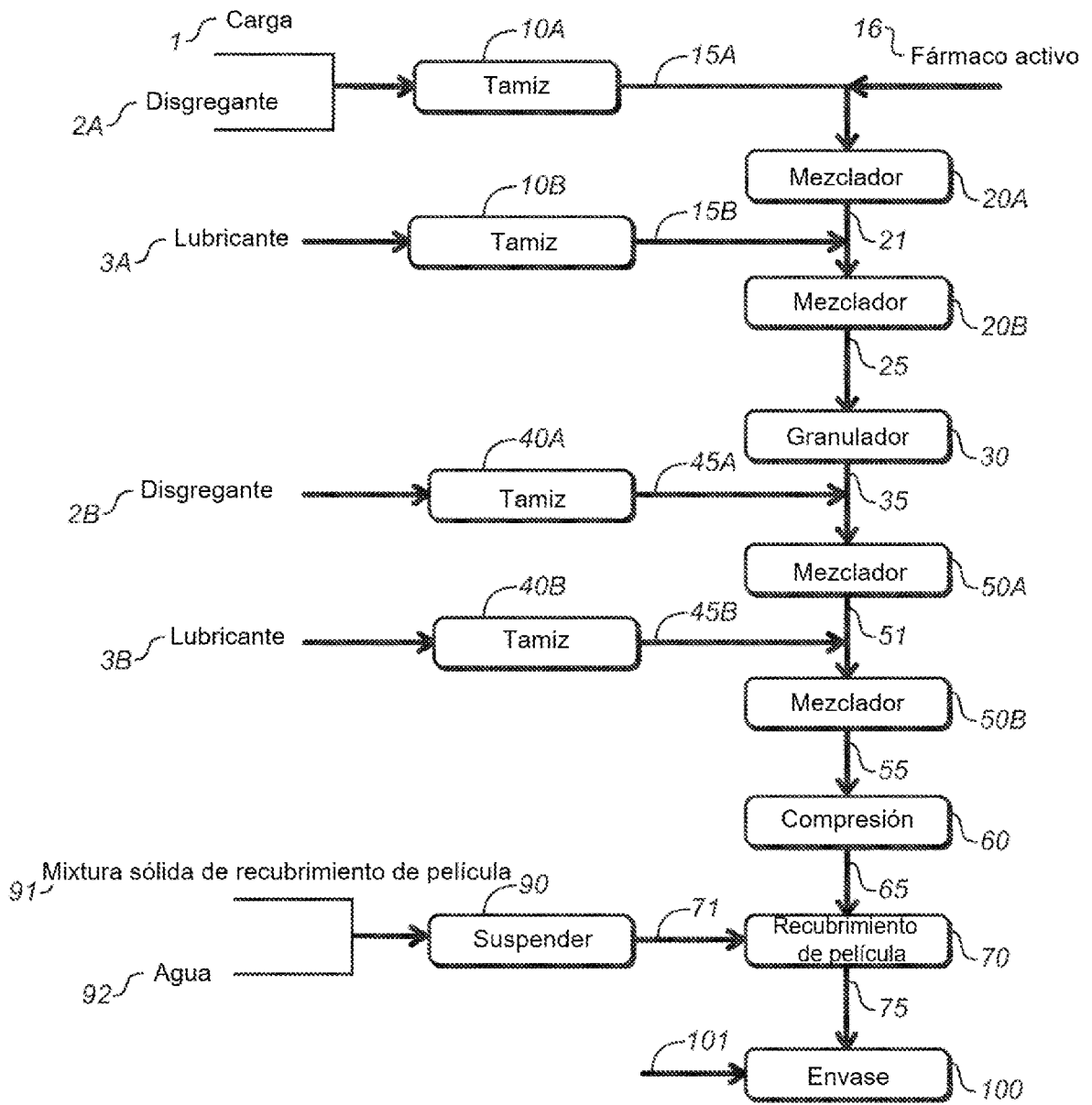


FIG. 2

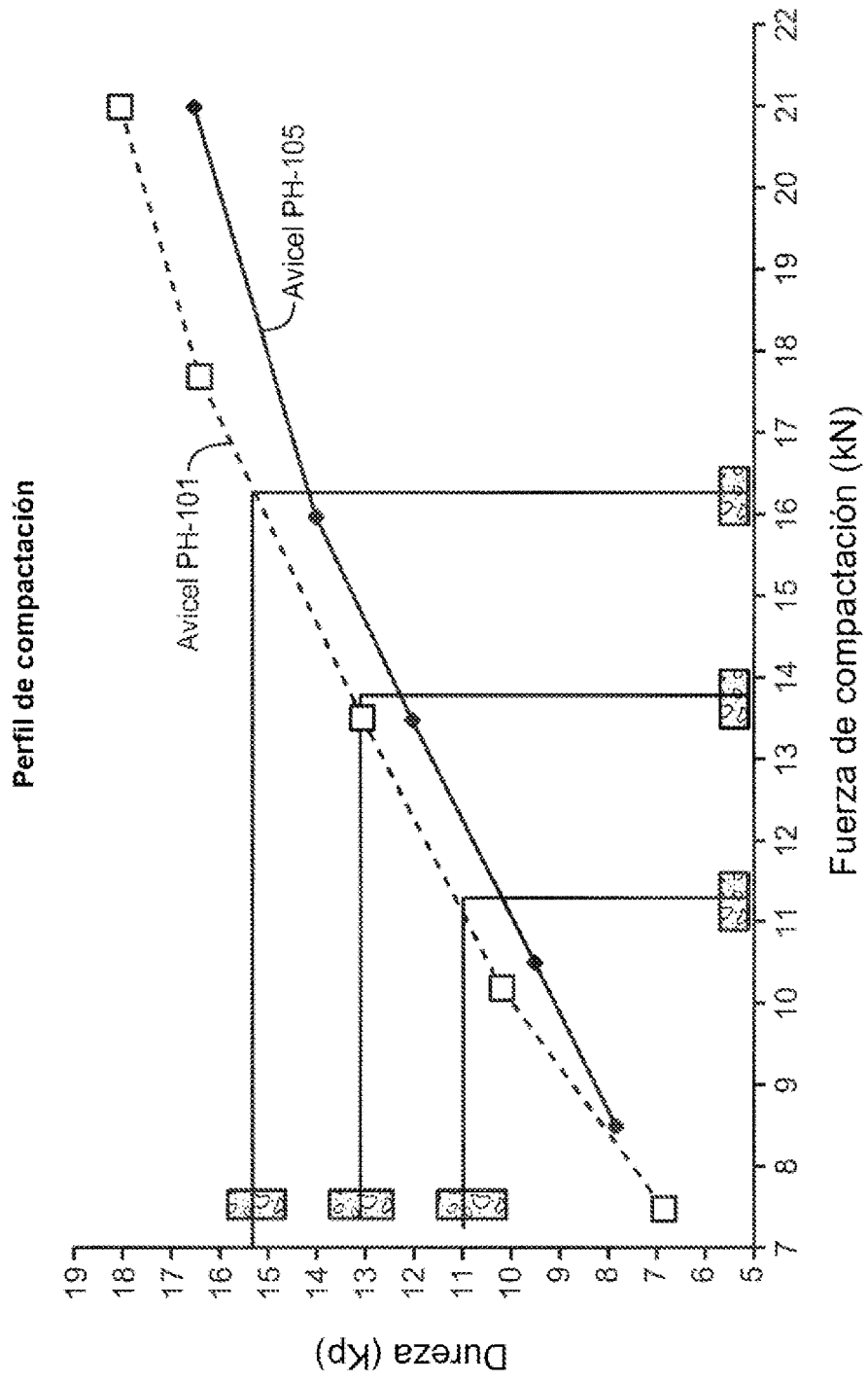
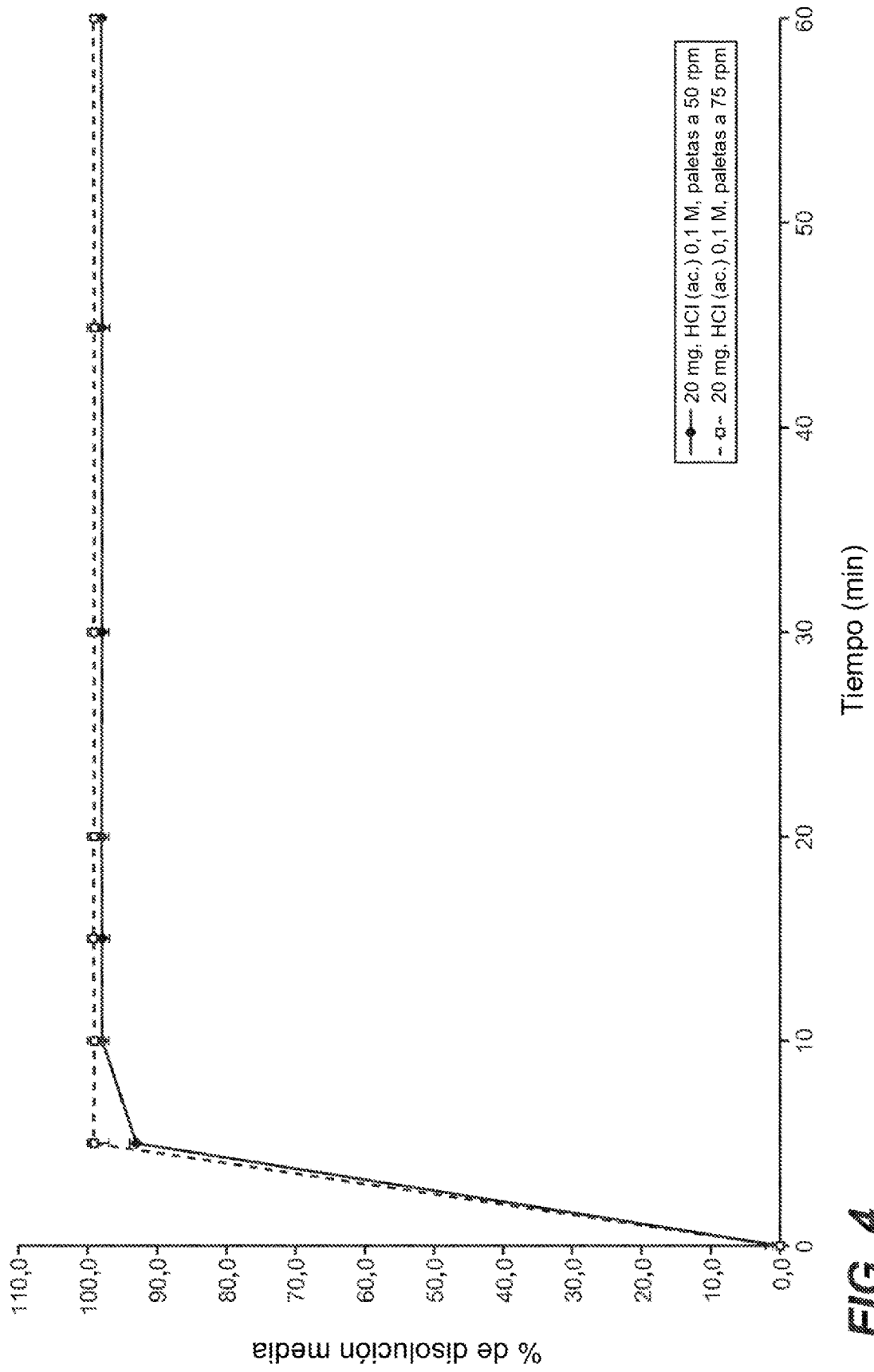


FIG. 3



**FIG. 4**

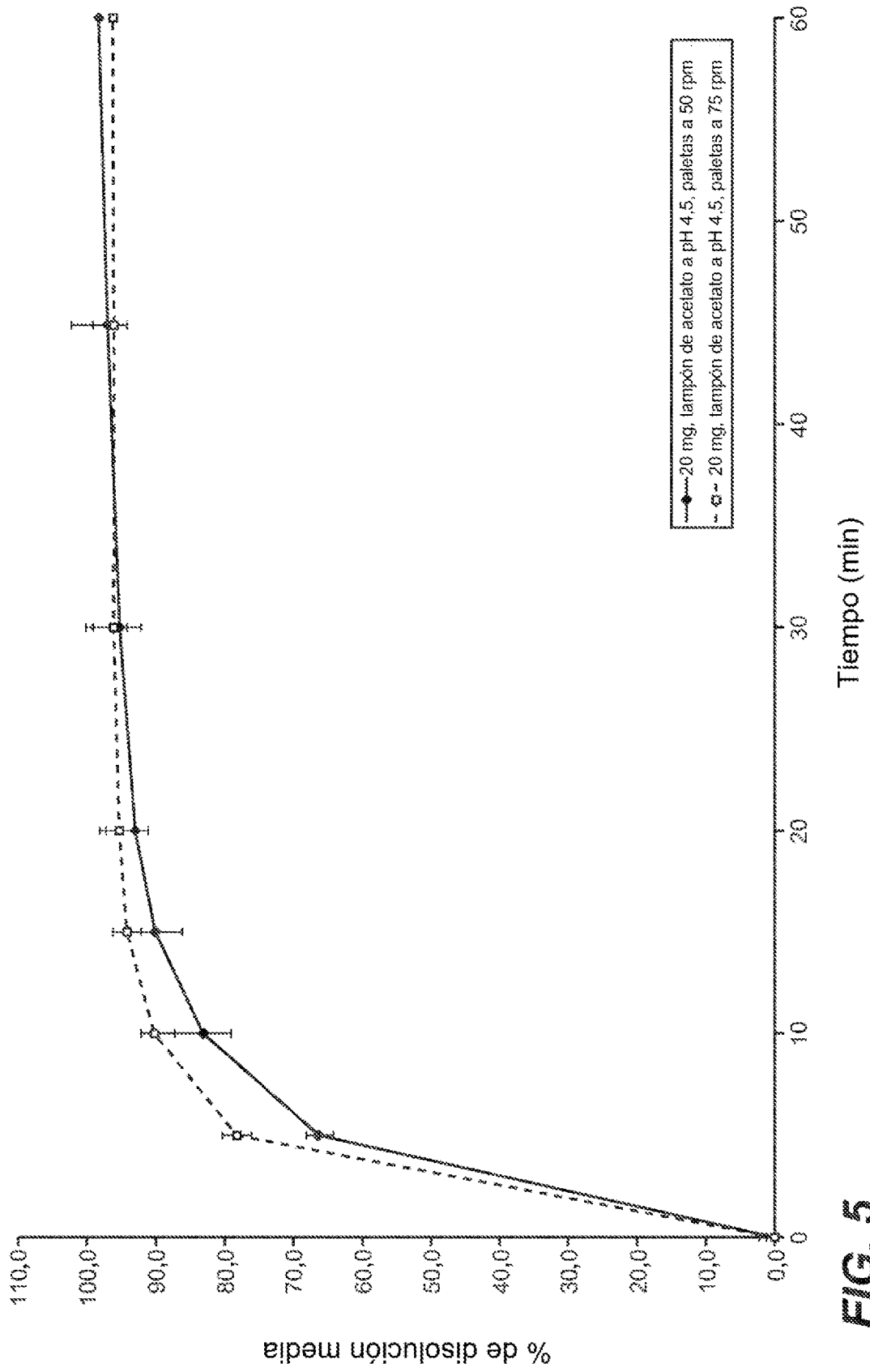


FIG. 5

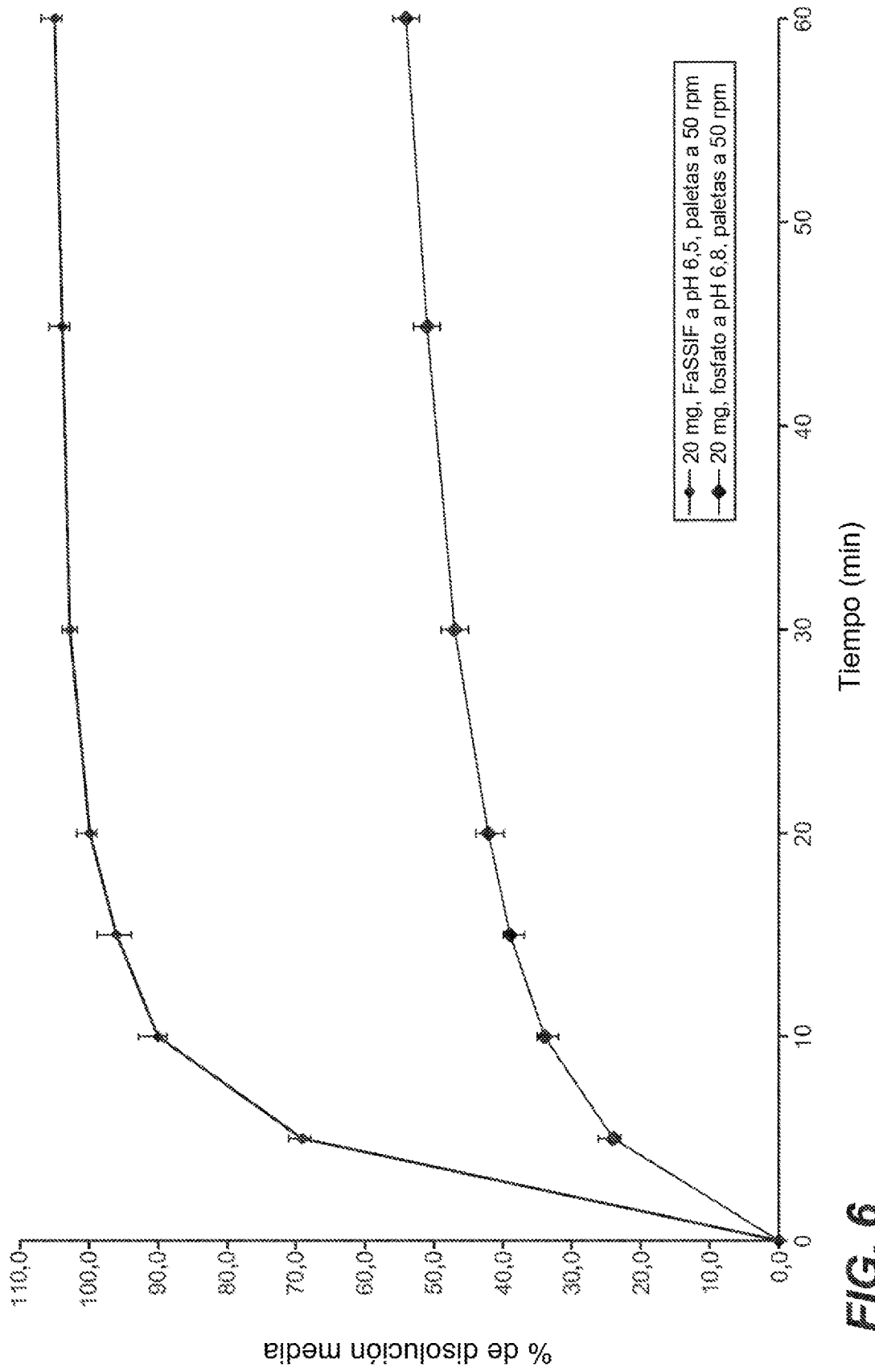


FIG. 6

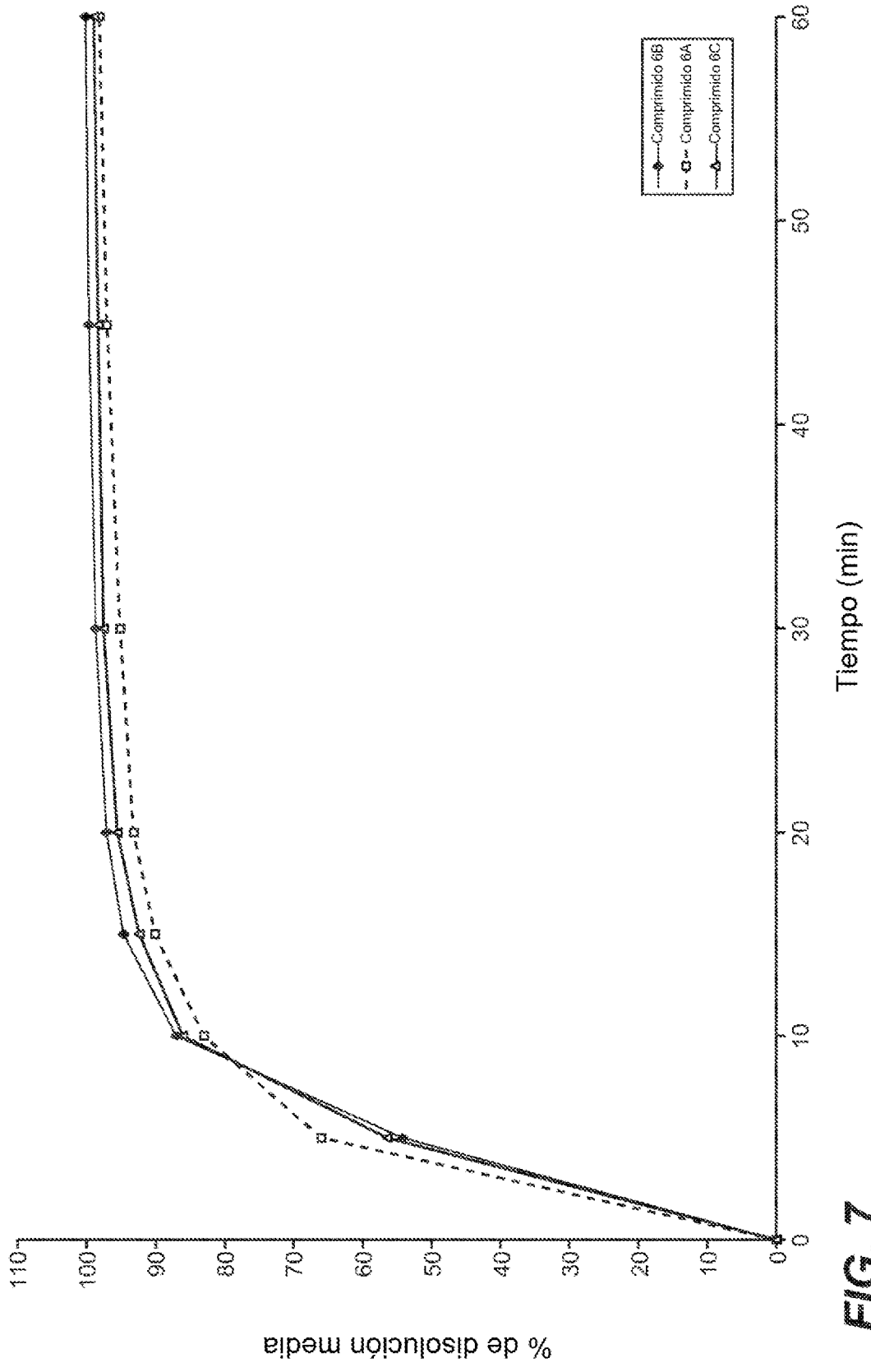


FIG. 7

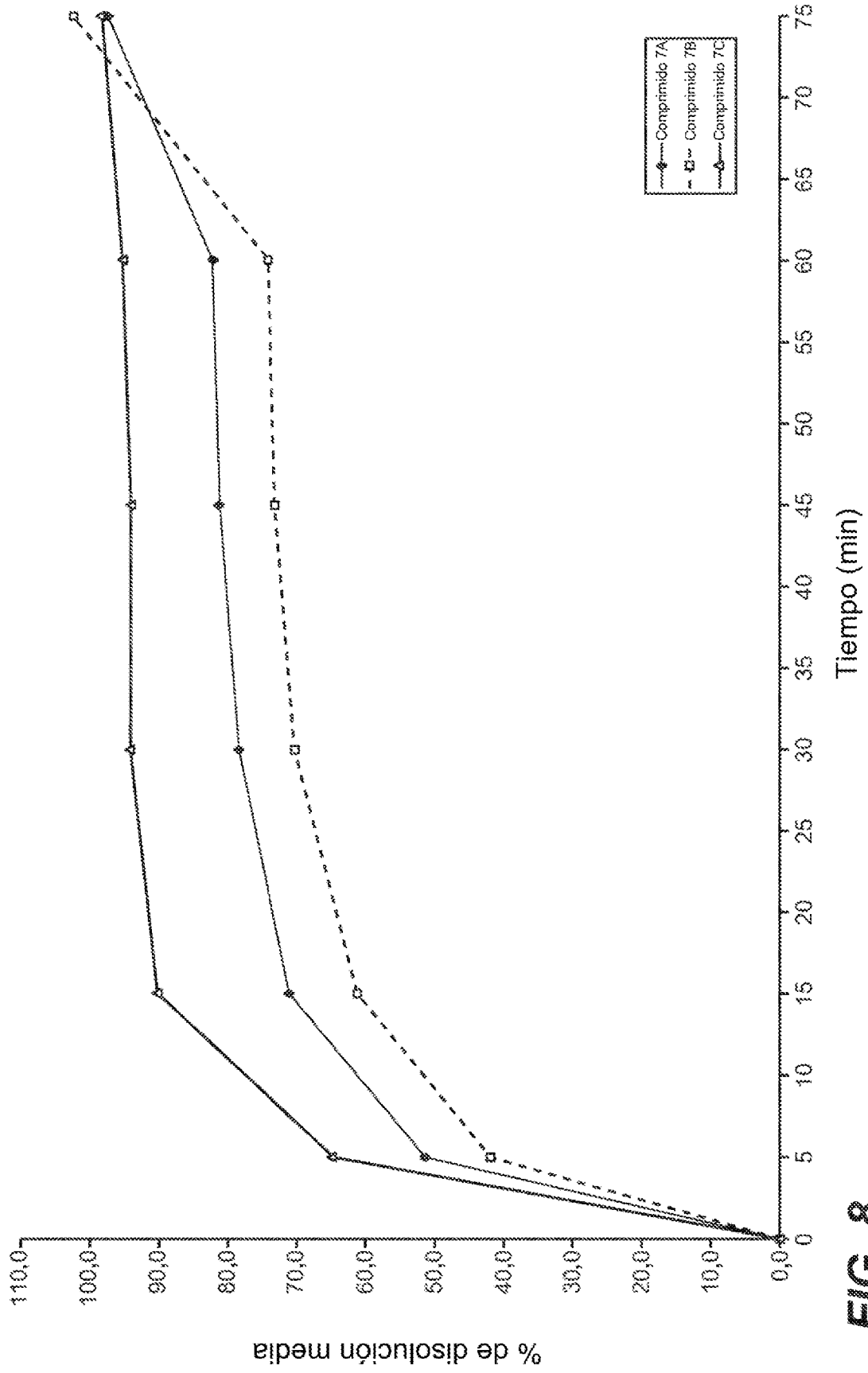


FIG. 8

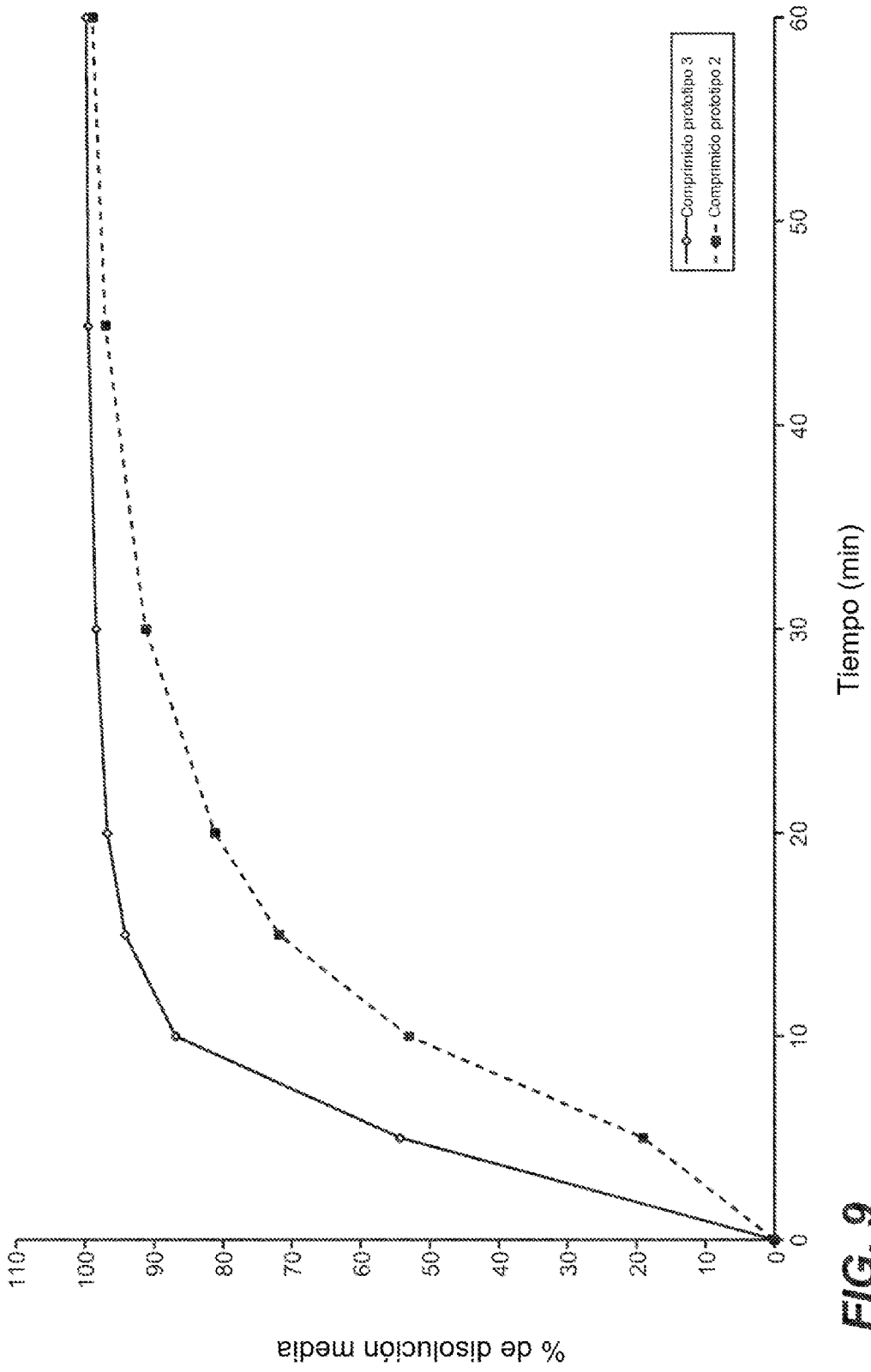


FIG. 9

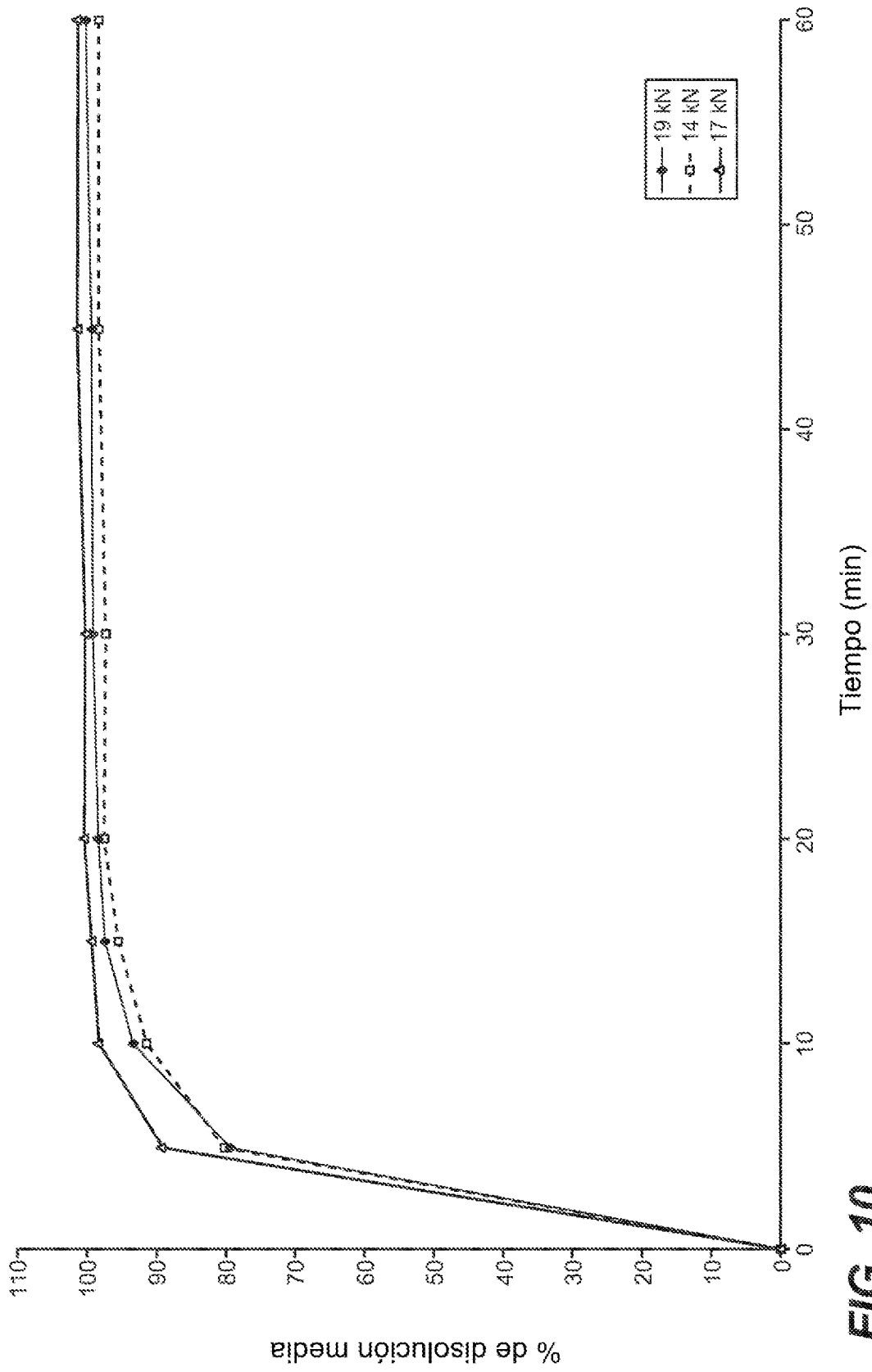
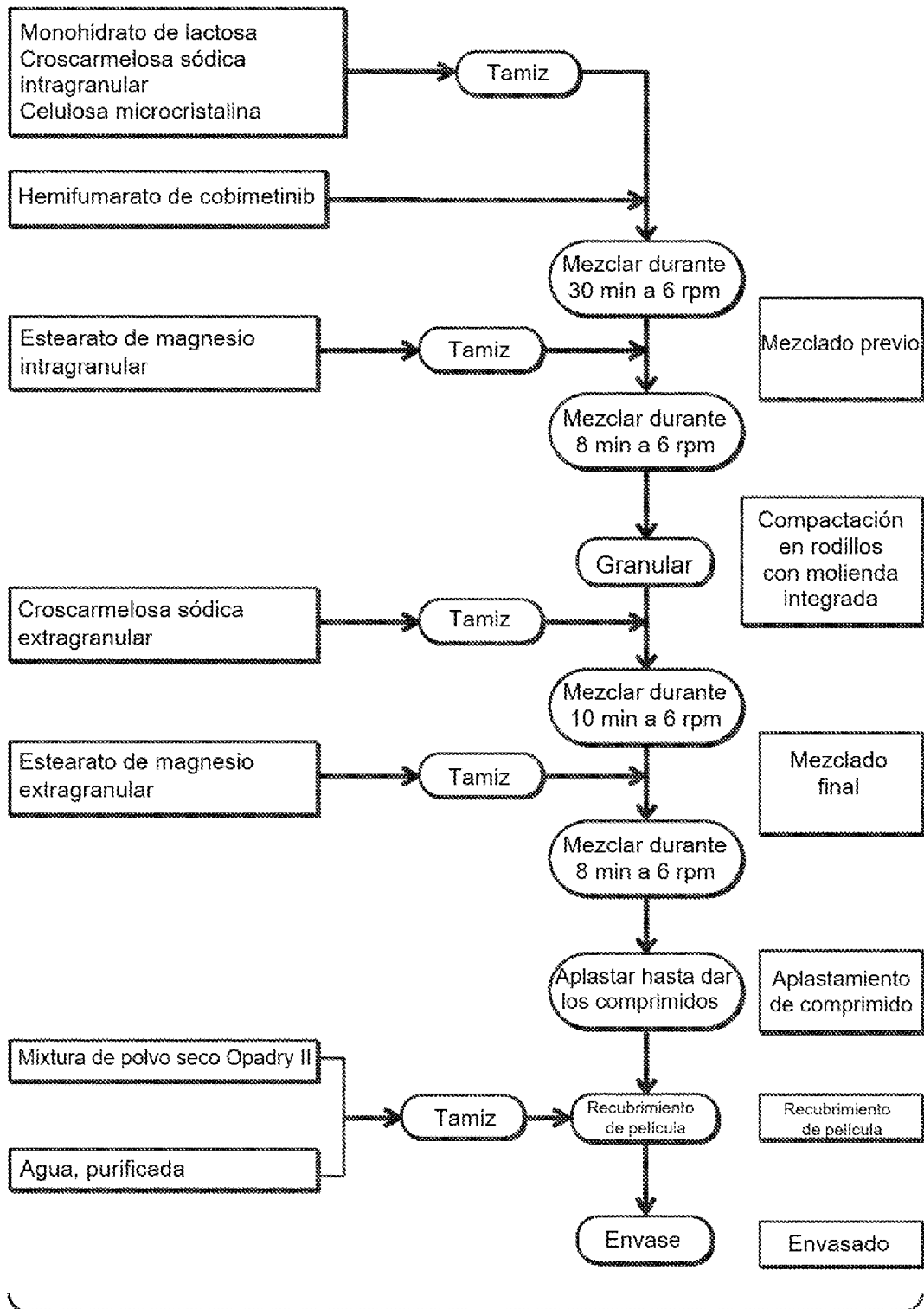


FIG. 10



**FIG. 11**

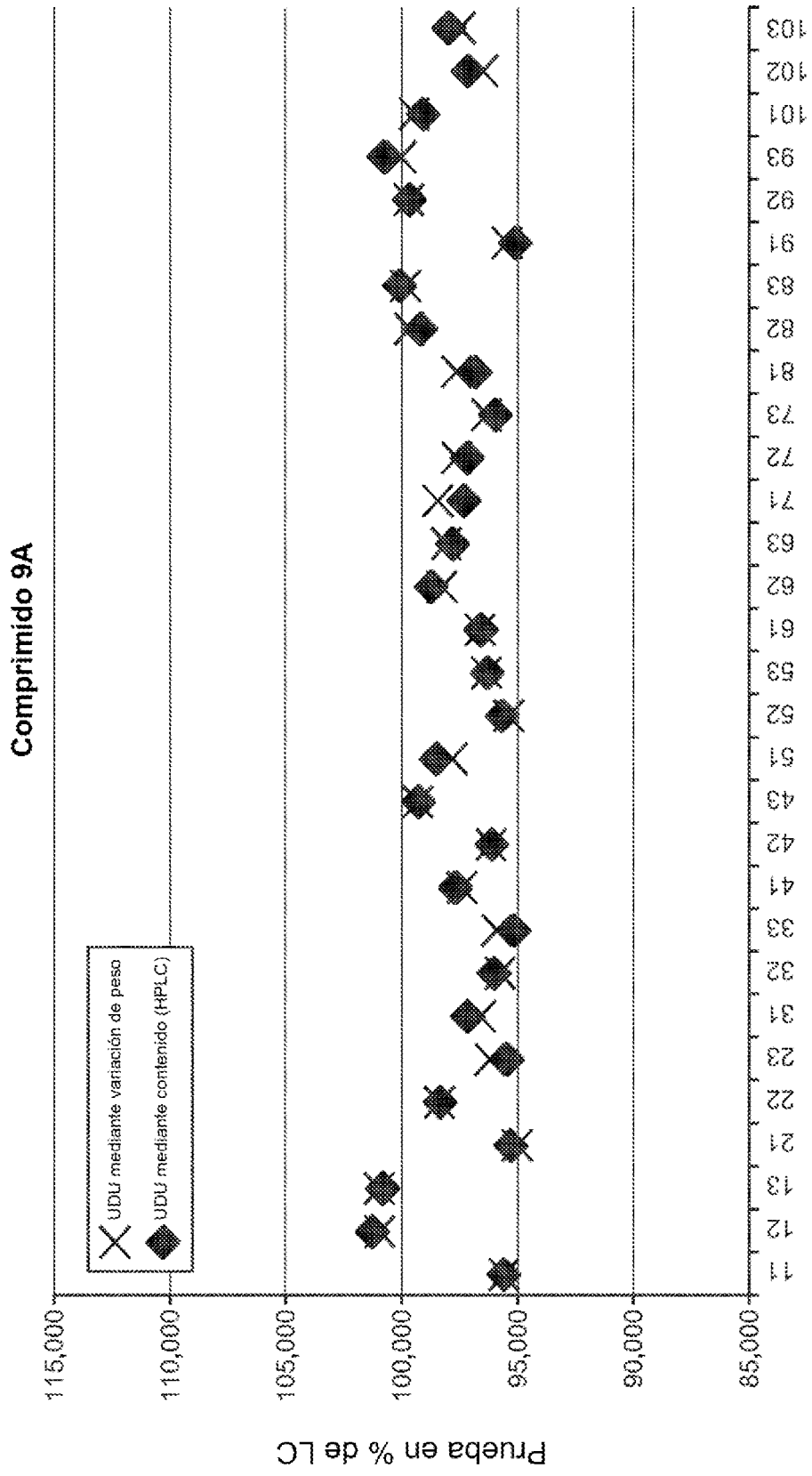


FIG. 12A

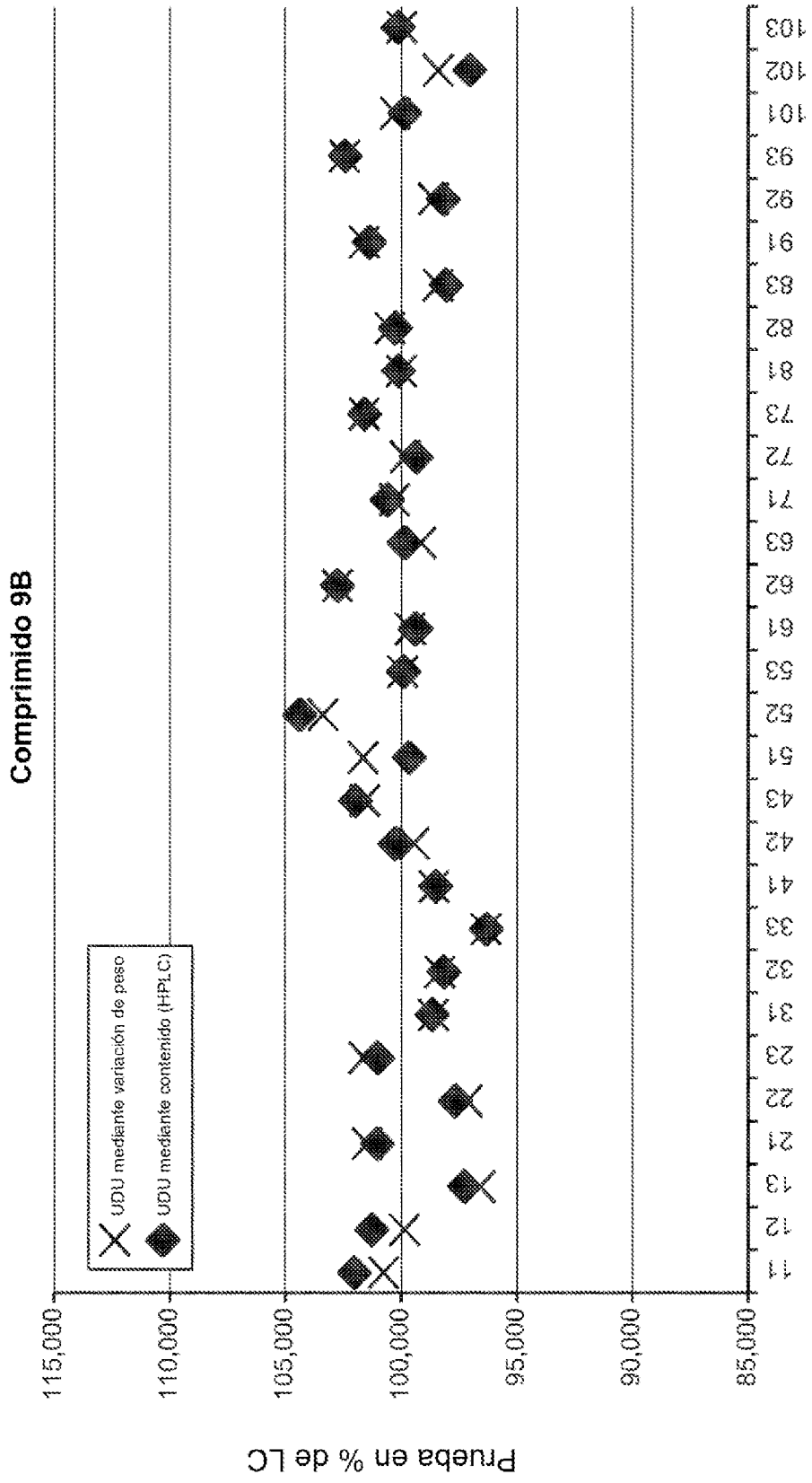
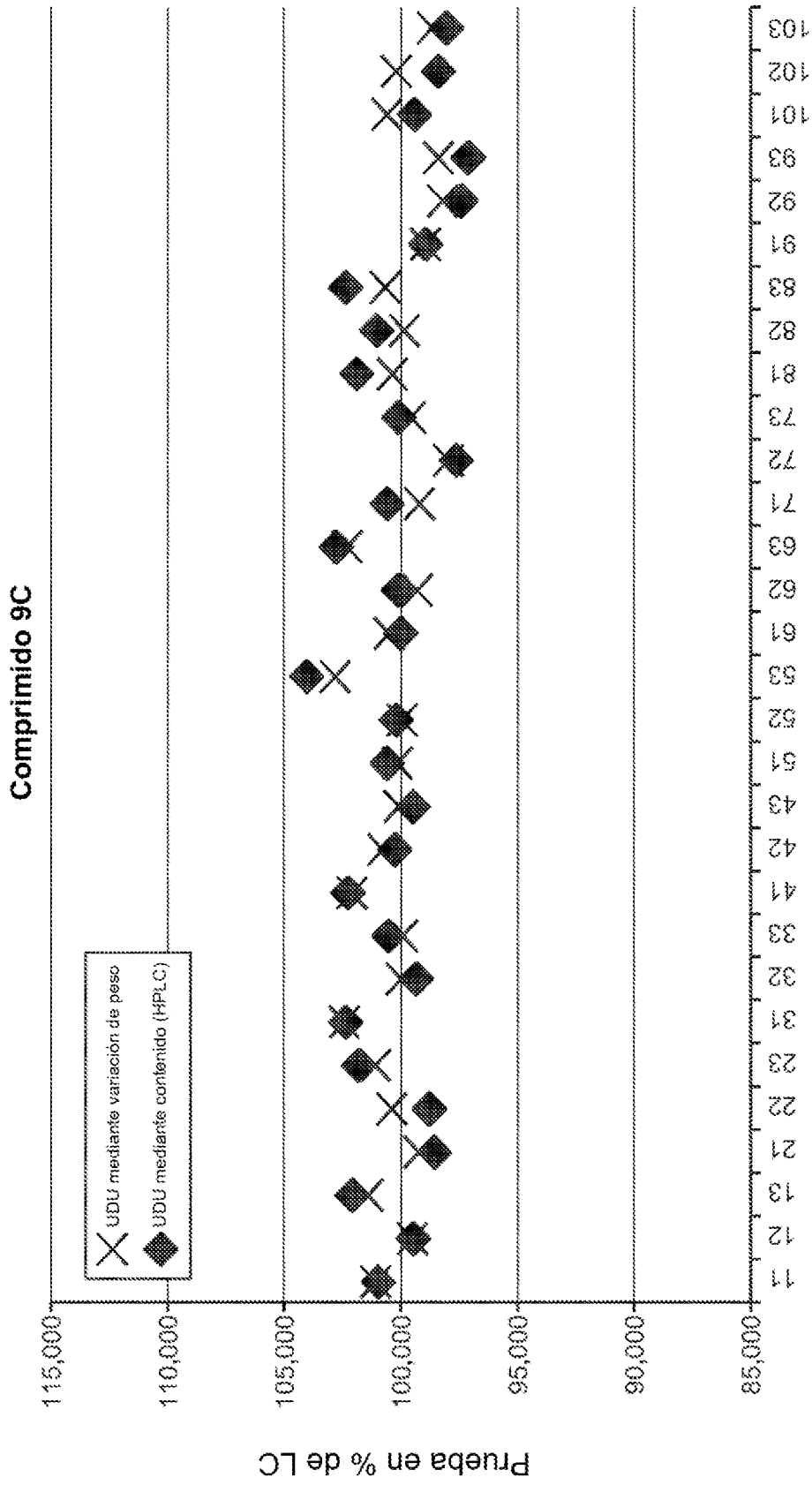
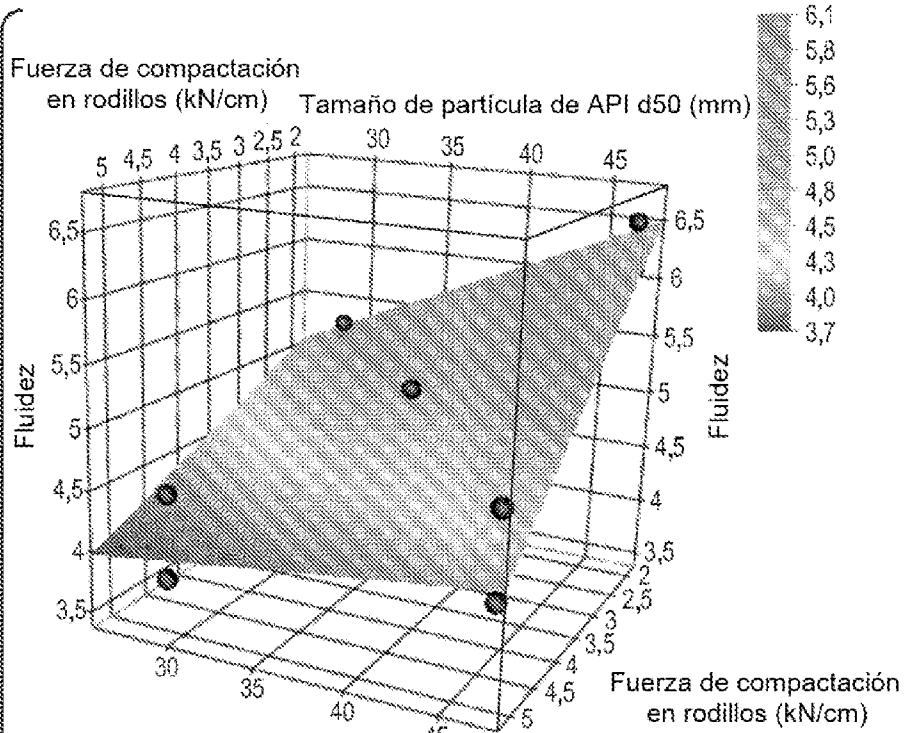


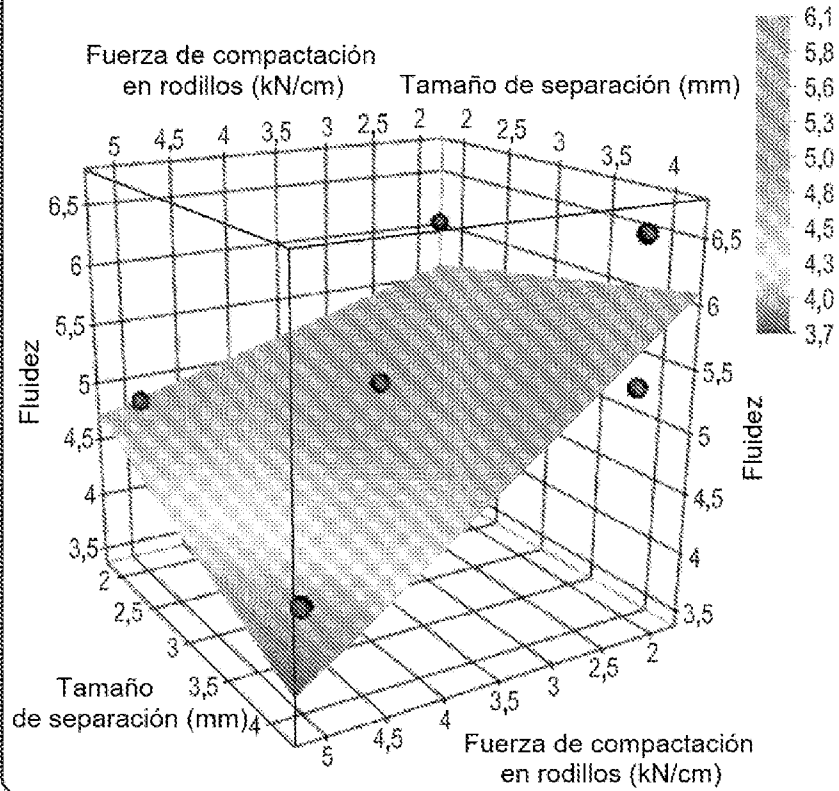
FIG. 12B

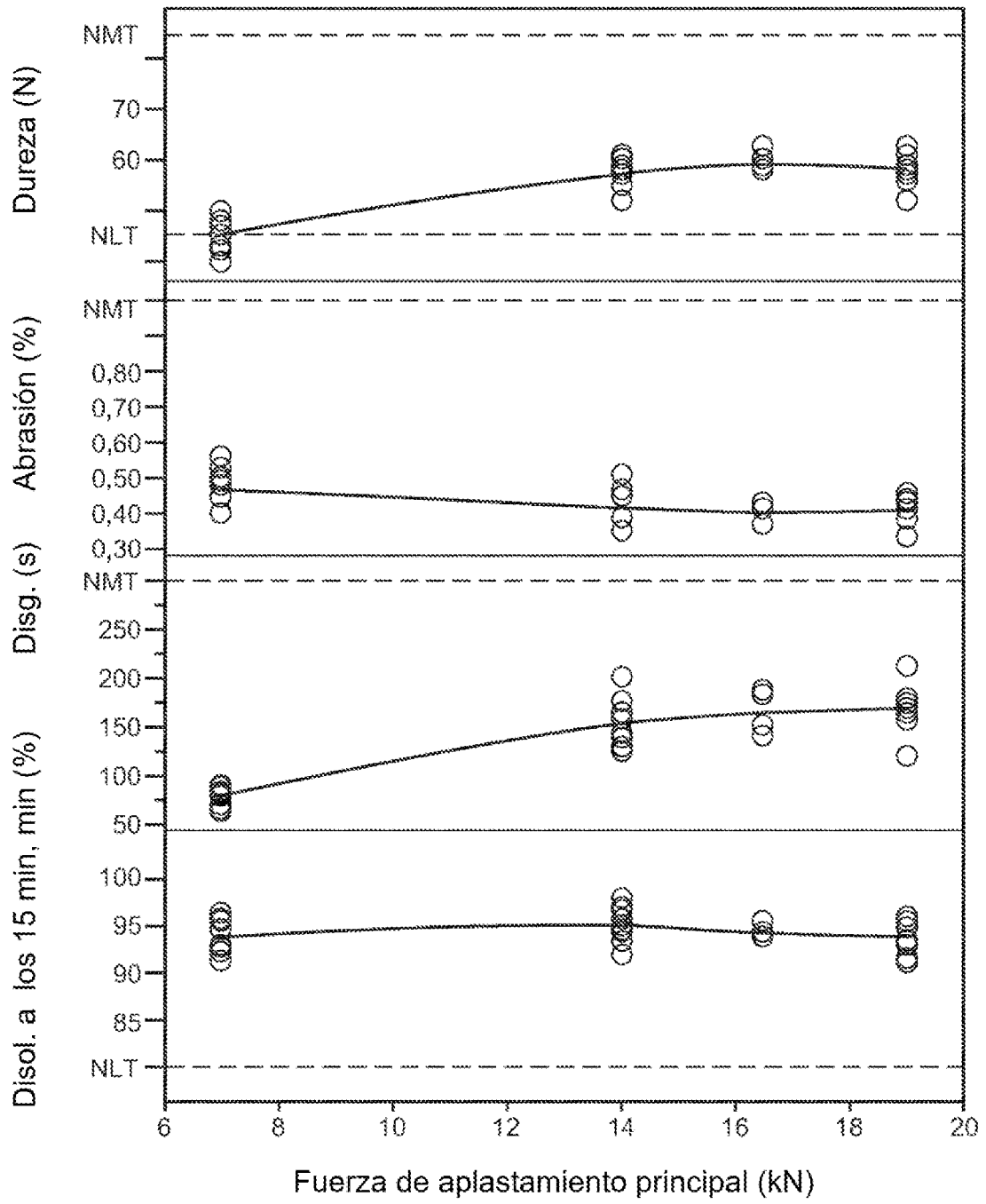


**FIG. 12C**

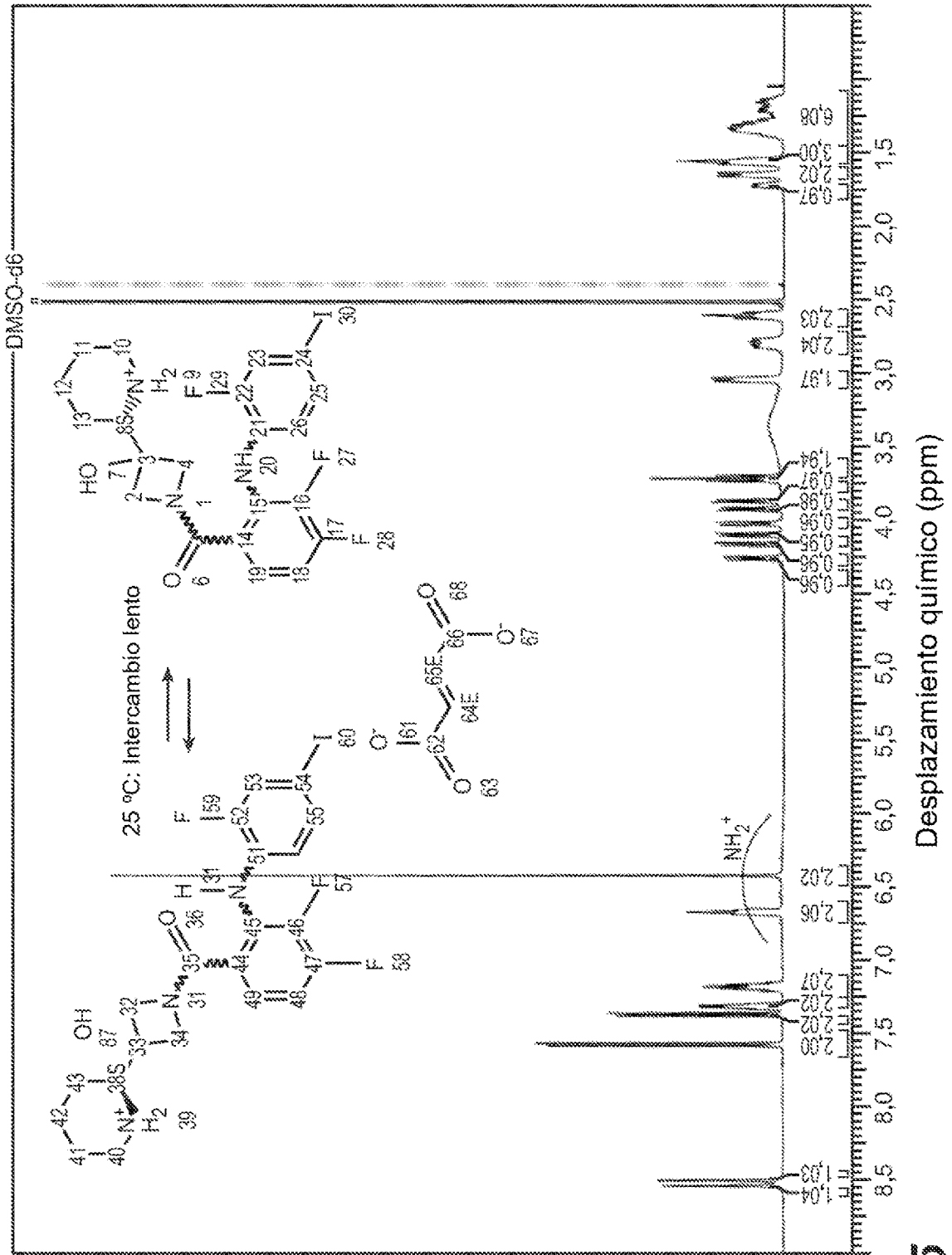


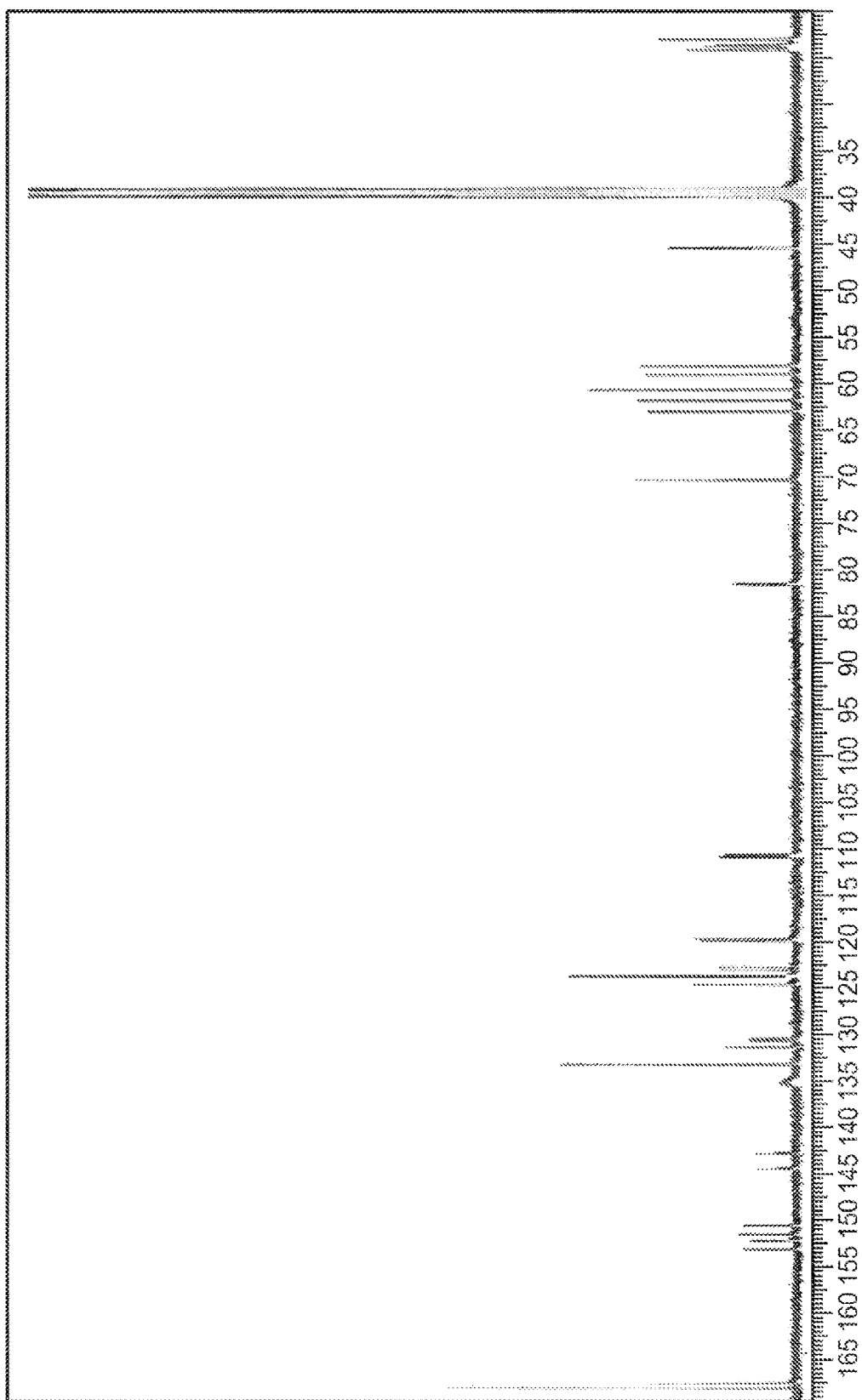
**FIG. 13** Tamaño de partícula de API d50 (mm)





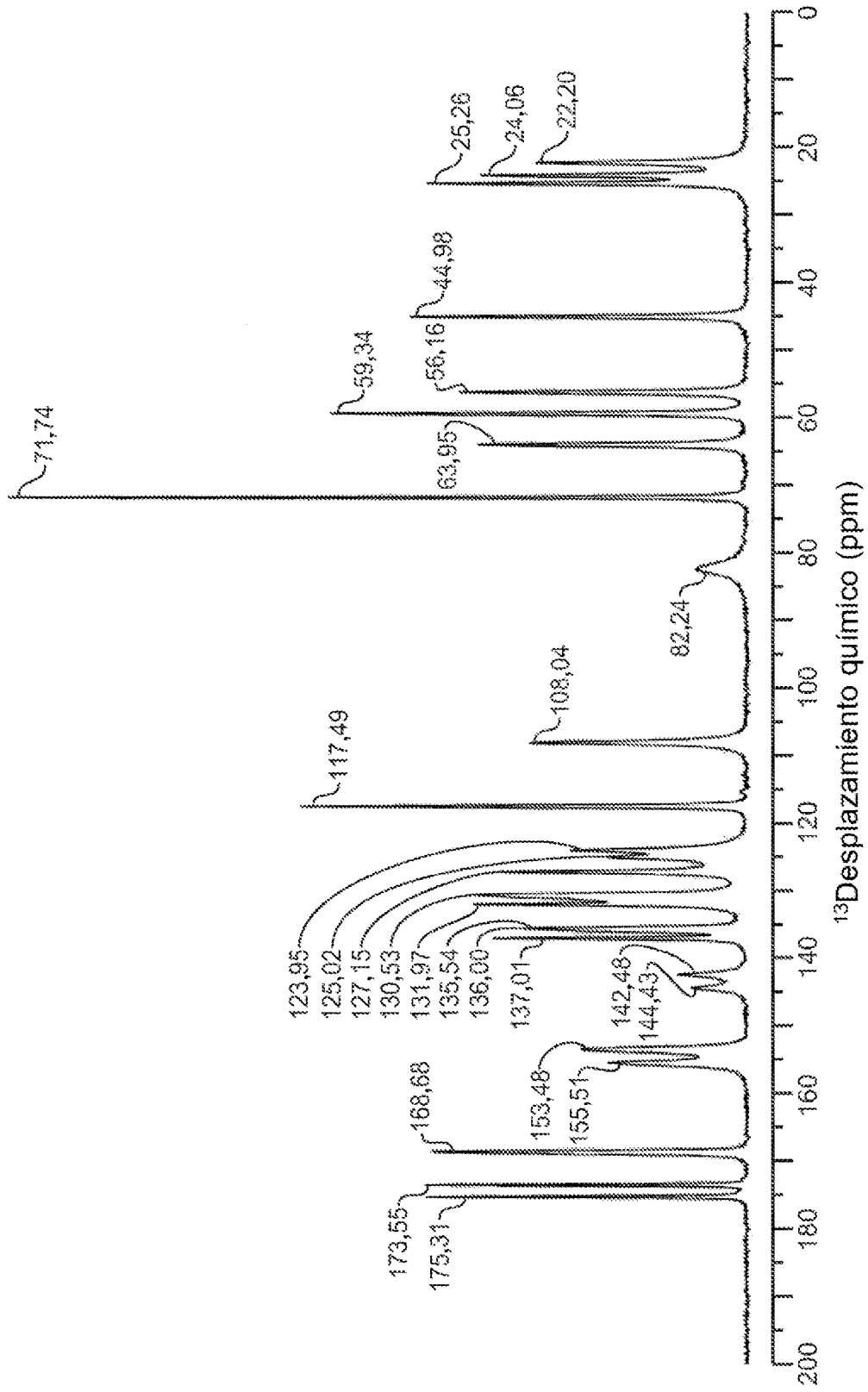
**FIG. 14**



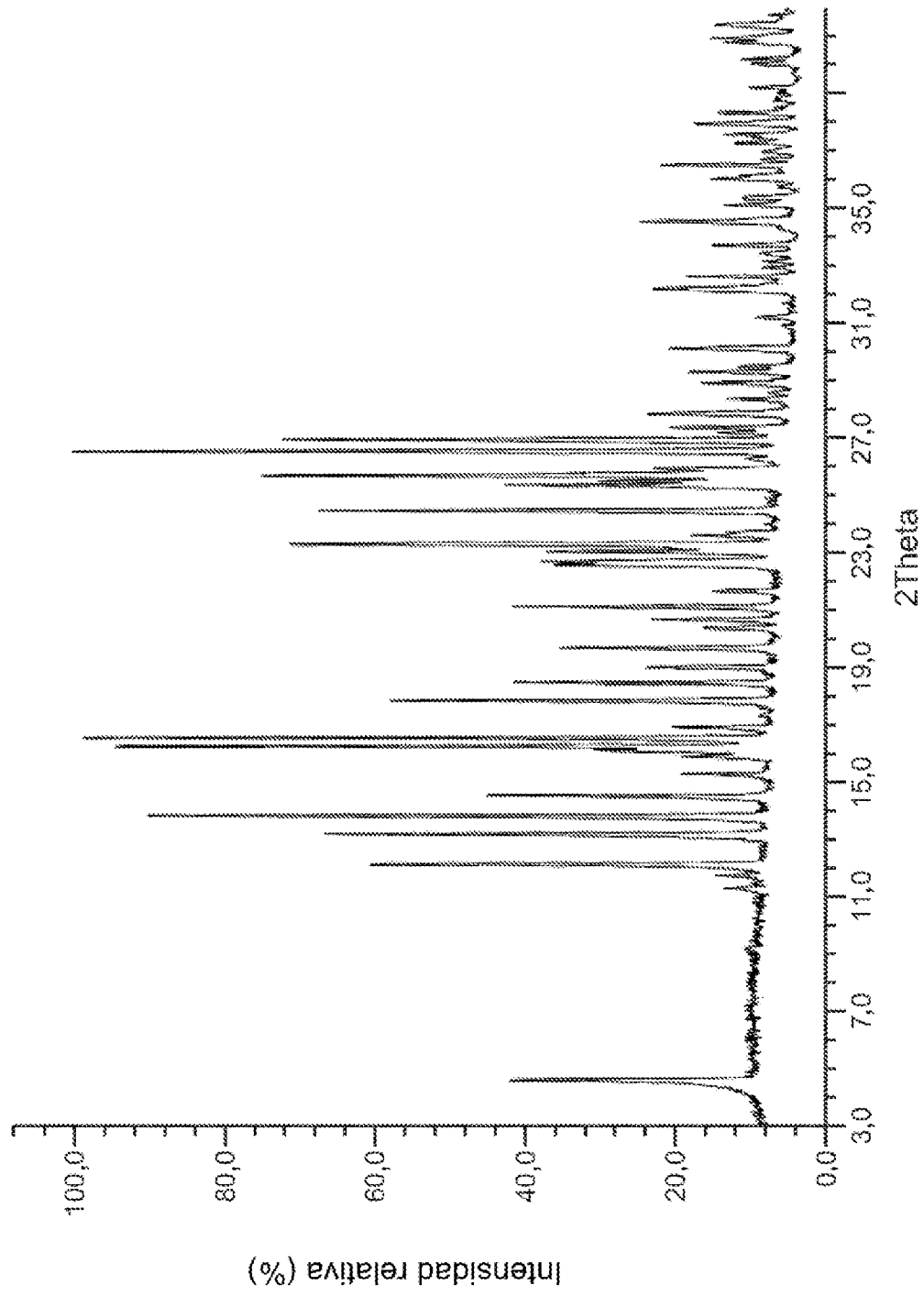


Desplazamiento químico (ppm)

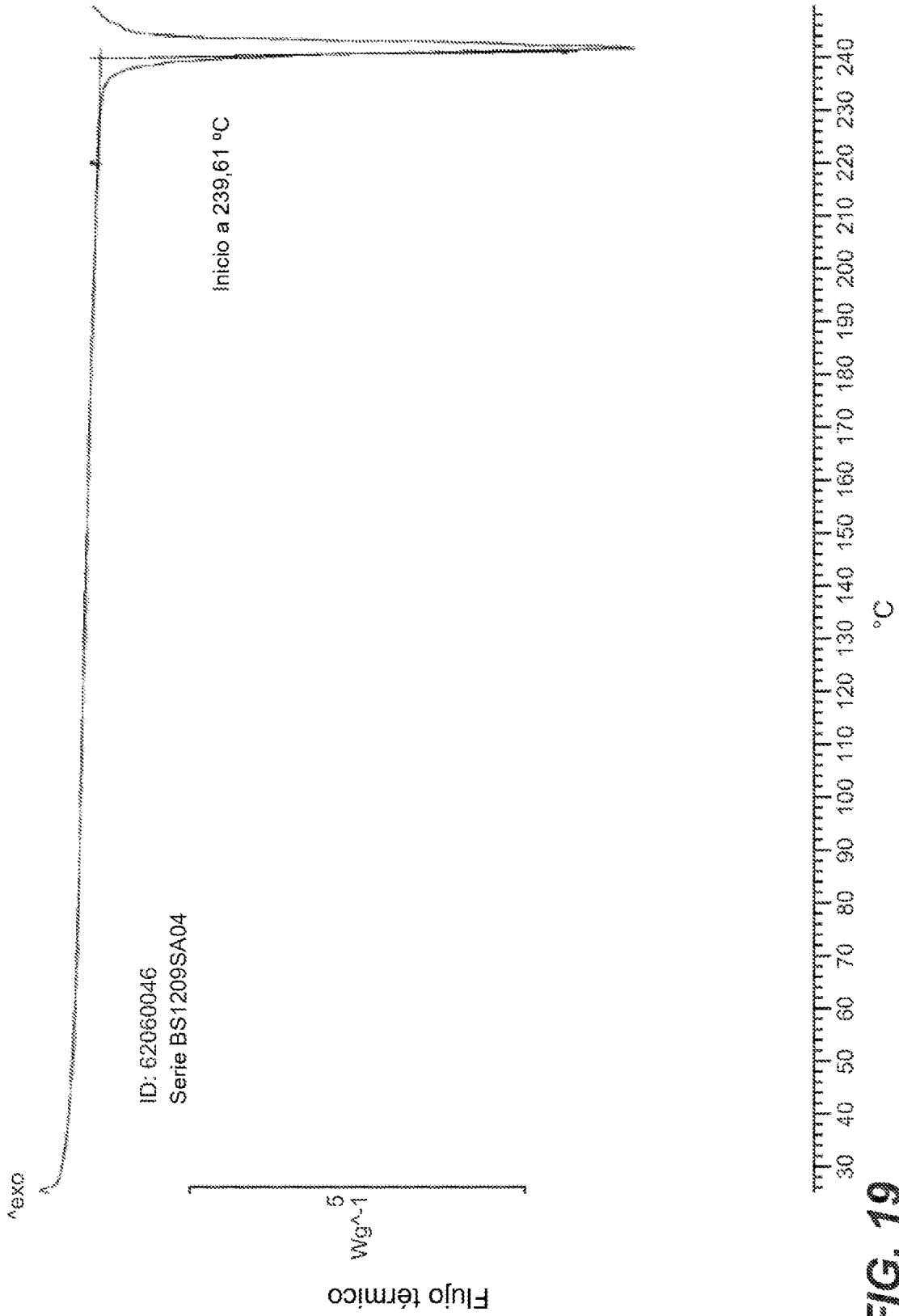
**FIG. 16**



**FIG. 17**



**FIG. 18**



**FIG. 19**