



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 949 817**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2013 PCT/EP2013/051219**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110644**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 13700919 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023 EP 2806860**

⑮ Título: **Composición farmacéutica que contiene tosilato de sorafenib cristalino**

⑩ Prioridad:

**23.01.2012 EP 12152165**

**23.01.2012 US 201261589518 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.10.2023**

⑮ Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

⑮ Inventor/es:

**SCHELER, STEFAN;**  
**DEGENDORFER, HEIKO;**  
**RANEBURGER, JOHANNES y**  
**SCHWARZ, FRANZ**

⑮ Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 949 817 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

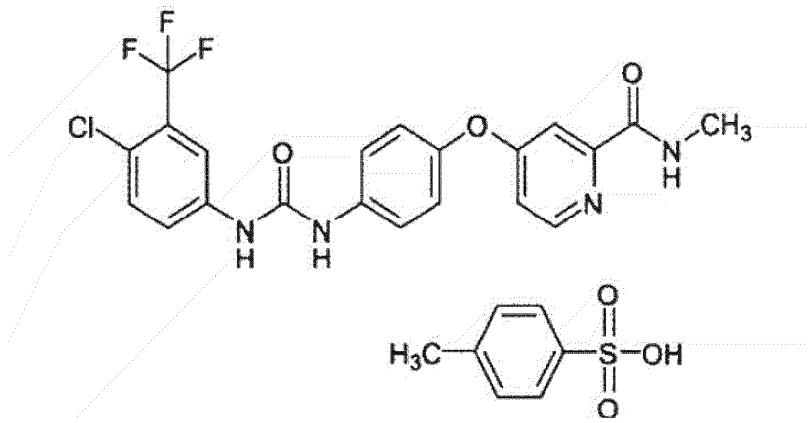
Composición farmacéutica que contiene tosilato de sorafenib cristalino

5    Objeto de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende tosilato de sorafenib forma III y al menos un excipiente, según lo definido por las reivindicaciones 1 y 2, y a un método para la preparación de dicha forma de dosificación sólida oral, a dicha forma de dosificación sólida oral para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, y al uso de dicho tosilato de sorafenib forma III para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que tiene una velocidad de disolución aumentada.

10    Antecedentes de la invención

15    El sorafenib, 4-(4-{3-[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil] ureido} fenoxi)-N2-metilpiridina-2-carboxamida,



20    es un inhibidor de la multiquinasa. Un método para su preparación se describe en WO 00/42012.

25    El tosilato de sorafenib, 4-(4-{3-[4-cloro-3-(trifluorometilo) fenil] ureido} fenoxi)-N2-metilpiridina-2-carboxamida 4-metilbencenesulfonato, es un agente farmacéutico activo que se puede utilizar para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales y el carcinoma hepatocelular.

30    25    La preparación de diferentes formas polimórficas de tosilato de sorafenib, específicamente formas polimórficas I, II y III, se describe en WO 2006/034797. En particular, el documento WO 2006/034797 se refiere a la forma polimórfica I, que se describe por exhibir una estabilidad superior en comparación con las otras formas cristalinas divulgadas. Según el documento WO 2006/034797, esto garantiza que no se produzca ninguna conversión no deseada a cualquier otro polimorfo, así como una mayor seguridad y calidad de los preparados farmacéuticos que comprenden el polimorfo I.

35    30    WO 2006/094626 se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen sorafenib. Entre otros, se mencionan los polimorfos en general, los solvatos, los hidratos y las sales farmacéuticamente aceptables de sorafenib. En cuanto a los polimorfos, solo se menciona específicamente la forma polimórfica I.

40    35    WO 2009/092070 describe un proceso para la preparación de las formas polimórficas I, II y III de tosilato de sorafenib, y describe más a fondo la preparación de un solvato de metanol, un solvato de etanol y un hemi-tosilato. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos sólo se mencionan de forma general, y el documento WO 2009/092070 no menciona composiciones farmacéuticas específicas, y ningún ejemplo se dirige a una composición farmacéutica.

45    40    El tosilato de sorafenib se comercializa actualmente como un comprimido recubierto para su liberación inmediata bajo el nombre comercial de Nexavar®, en donde los comprimidos contienen el tosilato de sorafenib que tiene forma polimórfica I. Los comprimidos se envasan en ampollas de aluminio caras, que son prácticamente impermeables al agua.

50    45    Además, en caso de que los comprimidos comercializados se dispersen en agua antes de su uso, lo que se hace necesario si el paciente respectivo que necesita tosilato de sorafenib tiene problemas de deglución o si el paciente va a ser alimentado con la composición a través de un tubo, la desintegración de un comprimido tarda unos 6 minutos. Este comportamiento de desintegración tan lento es otro de los principales inconvenientes de los comprimidos comercializados.

55    50    Además, los comprimidos comercializadas contienen lauril sulfato de sodio que se utiliza generalmente como tensioactivo o agente humectante. Sin embargo, tal tensioactivo puede perjudicar tanto el sabor como la tolerabilidad gástrica de la formulación, en particular en caso de que los comprimidos tengan que dispersarse en agua antes de su uso y no sea

possible enmascarar el sabor.

Por lo tanto, hay una necesidad de composiciones farmacéuticas, en particular las formas de dosificación sólidas orales, que comprenden el tosilato de sorafenib como agente activo que permiten el uso de materiales de envasado menos 5 costosos.

Además, hay una necesidad de composiciones farmacéuticas, en particular formas de dosificación sólidas orales, que comprenden tosilato de sorafenib como agente activo que tienen una mayor velocidad de desintegración.

10 Además, se necesitan composiciones farmacéuticas, en particular las formas de dosificación sólidas orales, que superen las desventajas de las composiciones que contienen tensoactivos críticos como el lauril sulfato de sodio.

#### Objetivo y resumen de la invención

15 El objetivo de la presente invención fue encontrar una forma de dosificación sólida oral que comprendía tosilato de sorafenib y mostraba una estabilidad de almacenamiento mejorada.

Otro objetivo de la presente invención fue encontrar composiciones farmacéuticas, en particular formas de dosificación 20 sólidas orales, que comprendían tosilato de sorafenib como agente activo, que se ven menos afectadas por condiciones de almacenamiento desfavorables.

Otro objetivo de la presente invención fue encontrar una forma de dosificación sólida oral que comprendía tosilato de 25 sorafenib con buena estabilidad polimórfica, evitando así la conversión no deseada a cualquier otro polimorfo que se produjera durante el proceso de formulación.

25 Fue otro objetivo de la presente invención encontrar una forma de dosificación sólida oral que comprendía tosilato de sorafenib y que tenía características de desintegración mejoradas.

30 Otro objetivo de la presente invención fue encontrar una forma de dosificación sólida oral que comprendía tosilato de sorafenib y evitaba las desventajas del uso de lauril sulfato de sodio como excipiente, en particular teniendo un sabor mejorado al desintegrarse en agua.

35 Estos objetivos, así como otros que se harán evidentes a partir de la descripción subsiguiente de la presente invención, son alcanzados por el objetivo de las reivindicaciones independientes. Algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención se definen por el objetivo de las reivindicaciones dependientes.

Sorprendentemente, se encontró que una forma de dosificación sólida oral como se define en las reivindicaciones que comprende la forma III de tosilato de sorafenib cumple con los requisitos antes mencionados.

40 Una realización adicional de la presente invención se refiere a un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral como se define en las reivindicaciones, que comprende

- a) suministro de tosilato de sorafenib forma III;
- b) mezclar el tosilato de sorafenib forma III proporcionado en a) con al menos un excipiente;

45 c) preparación de la forma de dosificación sólida oral en base a la mezcla obtenida en b).  
Una realización adicional de la presente invención se relaciona con dicha forma de dosificación sólida oral, tal como se define en las reivindicaciones para el uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos.

50 Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de tosilato de sorafenib forma III para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, según se define en las reivindicaciones, que tiene una mayor velocidad de disolución después de envasarla en una película de polietileno y almacenarla en la oscuridad a 40 °C a una humedad relativa del 75 % durante un período de 14 días, en comparación con una forma de dosificación sólida oral idénticamente envasada y almacenada que comprende, en lugar de tosilato de sorafenib forma III, tosilato de sorafenib forma I.

55 Una realización adicional de la presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral envasada en la que dicha forma de dosificación sólida oral es la definida en las reivindicaciones que comprenden la forma III de tosilato de sorafenib, en donde dicha composición farmacéutica se envasa en un material de envasado que tiene una velocidad de transmisión de vapor de humedad de al menos 0,4 g m<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup> según la norma DIN 5 3122- 1.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a la forma de dosificación oral de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluido el cáncer, dicho trastorno opcionalmente es carcinoma de células renales o carcinoma hepatocelular, en pacientes de un país con un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, según la clasificación climática de Köppen-Geiger.

65 Sorprendentemente, no se observa ninguna conversión de la forma III polimórfica termodinámicamente menos estable durante el proceso de formulación y, en particular, no se pudo detectar ninguna forma polimórfica I en el producto

formulado.

#### Leyendas de las figuras

5 Figura 1: Patrón de XRPD de la forma polimórfica del tosilato de sorafenib III analizado según el Ejemplo de Referencia 1 d). En el eje x, la posición [° 2 zeta] (Cobre (Cu)) se muestra con valores explícitos de 10, 20 y 30. En el eje y, los recuentos se muestran con valores explícitos de 0, 500 y 1000.

10 Figura 2: Espectro Raman de la forma polimórfica tosilato de sorafenib III analizado según el Ejemplo de Referencia 1 e). En el eje x, el desplazamiento Raman / cm-1 se muestra con valores explícitos de 500, 1000, 1500 y 2000. En el eje y, los recuentos se muestran con valores explícitos de 5000 a 35000.

15 Figura 3: Patrón de XRPD de la forma polimórfica del tosilato de sorafenib I analizado según el Ejemplo de Referencia 1 d). En el eje x, la posición [° 2 zeta] (Cobre (Cu)) se muestra con valores explícitos de 10, 20 y 30 que se muestran explícitamente. En el eje y, los recuentos se muestran con valores explícitos de 0, 1000, 2000 y 3000.

20 Figura 4: Espectro Raman de la forma polimórfica tosilato de sorafenib I analizado según el Ejemplo de Referencia 1 e). En el eje x, el desplazamiento Raman / cm-1 se muestra con valores explícitos de 500, 1000, 1500 y 2000. En el eje y, los recuentos se muestran con valores explícitos de 10000 a 70000.

#### Definiciones

La presente invención descrita ilustrativamente a continuación se puede practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en el presente documento.

25 La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares y con referencia a determinados dibujos, pero la invención no está limitada a los mismos, sino únicamente por las reivindicaciones. Los dibujos descritos son sólo esquemáticos y no limitativos. En los dibujos, el tamaño de algunos de los elementos puede ser exagerado y no estar dibujado a escala con fines ilustrativos.

30 Cuando en la presente descripción y en las reivindicaciones se utiliza el término "que comprende", ello no excluye otros elementos o etapas. A los efectos de la presente invención, el término "que consiste en" se considera una realización preferida del término "que comprende". Si en lo sucesivo se define un grupo para que comprenda al menos un cierto número de realizaciones, esto también debe entenderse para divulgar un grupo que opcionalmente consiste solo en estas 35 realizaciones.

Cuando se utiliza un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo singular, por ejemplo, "un" o "una", "el/la", esto incluye un plural de ese sustantivo a menos que se indique específicamente algo más.

40 El término "aproximadamente" en el contexto de la presente invención denota un intervalo de precisión que la persona experta en el arte entenderá para garantizar aún el efecto técnico de la característica en cuestión. El término normalmente indica una desviación del valor numérico indicado de  $\pm 10\%$ , y preferiblemente  $\pm 5\%$ .

45 Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se utilizan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Se debe entender que los términos utilizados son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias que las descritas o ilustradas en el presente documento.

50 El término "forma de dosificación sólida oral", tal como se utiliza en este documento, denota preparaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos) para la administración oral, cada una de las cuales contiene una dosis única de una o más sustancias activas.

55 En el contexto de la presente invención, el término "desplazamiento Raman" se utiliza de acuerdo con su significado convencional, y por lo tanto se define como la diferencia entre el número de onda de la línea láser utilizada para la preparación del espectro Raman de una muestra dada y el pico observado.

60 En el contexto de la presente invención, el término "velocidad de disolución" se refiere al porcentaje (% en peso) de una forma de dosificación sólida oral dada que se disuelve después de 15 minutos si la forma de dosificación sólida oral se somete a condiciones de disolución utilizando un aparato USP 2 con una velocidad de agitador de 75 rpm y una temperatura de prueba de 37 °C con un medio de disolución de 900 ml de una solución de HCl 0,1 N que comprende el 1 % en peso de lauril sulfato sódico.

65 En el contexto de la presente invención, el término "alcohol de azúcar" se utiliza de acuerdo con su significado convencional y por lo tanto define una forma hidrogenada de carbohidratos, cuyo grupo carbonílico (aldehído o cetona, azúcar reductor) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario.

En el contexto de la presente invención, el término “oligosacárido” se refiere a un polímero de sacáridos que contiene un pequeño número, típicamente de dos a diez azúcares componentes, también conocidos como azúcares simples (monosacáridos).

5 En el contexto de la presente invención, el término “forma III polimórfica del tosilato de sorafenib” o “tosilato de sorafenib forma III” se refiere a un tosilato de sorafenib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta° de 7,7±0,2, 12,0±0,2, 19,9±0,2 y 21,6±0,2, preferiblemente a 2 zeta° valores de 7,7±0,2, 10,6±0,2, 12,0±0,2, 16,1±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 21,6±0,2, 24,2±0,2 y 26±0,2, en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo debe entenderse como determinado a una temperatura de aproximadamente 22 °C utilizando radiación de cobre-Kalpha1/2 que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, y/o caracterizado por un espectro Raman que muestra picos máximos en valores de desplazamiento Raman/cm<sup>-1</sup> de 1715±5, 1601±5, 1334±5, 1268±5, 1033±5, y 1011±5, preferiblemente con valores de desplazamiento Raman/cm<sup>-1</sup> de 1715±5, 1601±5, 1334±5, 1268±5, 1163±5, 1117±5, 1033±5, y 1011±5, en donde el espectro Raman debe entenderse como determinado utilizando un láser que tiene una longitud de onda de 532 nm en donde el tiempo de exposición de la muestra es de 2 s.

10 En el contexto de la presente invención, el término “forma I polimórfica del tosilato de sorafenib” o “tosilato de sorafenib forma I” se refiere a un tosilato de sorafenib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta° de 4,3±0,2, 11,0±0,2, 14,8±0,2, 17,9±0,2, 19,3±0,2, 20,5±0,2 y 20,8±0,2, 21,5±0,2, 22,9±0,2 y 24,5±0,2, en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo debe entenderse como determinado a una temperatura de aproximadamente 22 °C utilizando radiación de cobre-Kalplia1/2 que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, y/o caracterizado por un espectro Raman que muestra picos máximos en desplazamiento Raman/cm<sup>-1</sup> valores de 1688±5, 1612±5, 1601±5, 1325±5, 1310±5, 1268±5, 1212±5, 1163±5, 1117±5, 1033±5, 1011±5, 922±5, 863±5, 825±5, 803±5, 791±5, 751±5, 685±5 y 639±5 en donde el espectro Raman debe entenderse como determinado utilizando un láser que tiene una longitud de onda de 532 nm en donde el tiempo de exposición de la muestra es de 2 s.

#### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, preferiblemente a una forma de dosificación sólida oral, en particular a un comprimido de liberación inmediata.

#### La forma de dosificación sólida oral

25 En particular, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende la forma III de tosilato de sorafenib. El tosilato de sorafenib forma III se puede preparar mediante procesos descritos en la literatura, por ejemplo en WO 2006/034797, en el Ejemplo 3, en la página 20, líneas 1-6; o en WO 2009/092070, en el Ejemplo 6, en la página 16, líneas 1-3, en combinación con el Ejemplo 5, en la página 15, líneas 26-31. Además, cualquier otro método para la preparación de dicho tosilato de sorafenib cristalino está comprendido por la presente invención, siempre que se obtenga dicho tosilato de sorafenib cristalino como se describió anteriormente.

30 La forma de dosificación sólida oral de la presente invención contiene generalmente al menos el 50 % en peso del tosilato de sorafenib forma III, en relación con su contenido total de tosilato de sorafenib cristalino, preferiblemente en relación con su contenido total de tosilato de sorafenib. Más preferiblemente, el contenido respectivo es de al menos el 60 % en peso, más preferiblemente al menos el 70 % en peso, más preferiblemente al menos el 80 % en peso. Aún más preferentemente, dicho contenido es de al menos el 90 % en peso, más preferiblemente al menos el 95 % en peso, como al menos el 96 % en peso o al menos el 97 % en peso o al menos el 98 % en peso o al menos el 99 % en peso.

35 Las formas de dosificación sólidas orales de la presente invención presentan características inesperadas y ventajosas con respecto a su susceptibilidad a la humedad, cuyas características se pueden observar, por ejemplo, si las formas de dosificación orales se envasan en un material de envasado con una velocidad de transmisión de vapor de humedad comparativamente alta de al menos 0,4 g m<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup>, preferiblemente de al menos 1 g m<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup>, más preferiblemente de al menos 2 g m<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup>, medido de acuerdo con la norma DIN 53122-1, y además si las formas de dosificación oral envasadas respectivamente se almacenan durante un cierto período de tiempo, preferiblemente durante al menos 2 semanas, más preferiblemente durante al menos 6 meses, incluso más preferiblemente durante al menos 12 meses.

40 Sorprendentemente, se encontró que después de tal envasado y almacenamiento, la velocidad de disolución era significativamente más alta que la de las formas de dosificación orales comercializadas actualmente bajo el nombre comercial de Nexavar® después de haber sido reenvasadas en materiales de envasado comparables. Además, se encontró que cuanto mayor es la cantidad de tosilato de sorafenib forma III, contenida en la forma de dosificación oral, en relación con la cantidad de tosilato de sorafenib cristalino que tiene una forma polimórfica diferente, en particular en relación con la cantidad de tosilato de sorafenib forma I, mejor es dicho índice de disolución después del almacenamiento.

45 De acuerdo con la presente invención, las formas de dosificación sólidas orales contienen como máximo el 50 % en peso, preferiblemente como máximo el 40 % en peso, más preferiblemente como máximo el 30 % en peso, más preferiblemente como máximo el 20 % en peso, y más preferiblemente como máximo, más preferiblemente al menos el 10 % en peso de

un tosilato de sorafenib cristalino que tiene una forma polimórfica distinta de la forma polimórfica III. Preferiblemente el tosilato de sorafenib cristalino que tiene una forma polimórfica distinta de la forma polimórfica III es el tosilato de sorafenib forma 1. Más preferentemente, dicha cantidad es como máximo del 5 % en peso, como mínimo del 4 % en peso o como máximo del 3 % en peso o como máximo del 2 % en peso, más preferiblemente del 1 % en peso.

5

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la forma de dosificación sólida oral antes mencionada, que comprende como máximo el 5 % en peso, preferiblemente como máximo el 1 % en peso, en cada caso relativo al tosilato de sorafenib forma III, de tosilato de sorafenib forma I.

10 Por lo general, el contenido de la forma de dosificación sólida oral de la presente invención con respecto a la forma III de tosilato de sorafenib, en relación con el peso total de la forma de dosificación sólida oral, es al menos el 10 % en peso o al menos el 20 % en peso o al menos el 30 % en peso. Preferiblemente, dicho contenido es de al menos el 40 % en peso, preferiblemente al menos el 50 % en peso, preferiblemente al menos el 60 % en peso, preferiblemente al menos el 70 % en peso, más preferiblemente al menos el 75 % en peso, más preferiblemente en el rango de 75 a 95 % en peso, más preferiblemente de 80 a 90 % en peso. Por lo tanto, la presente invención se refiere a la forma de dosificación sólida oral, que comprende el tosilato de sorafenib forma III en una cantidad de al menos el 40 % en peso, preferiblemente al menos el 75 % en peso, más preferiblemente del 80 al 90 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación oral.

15 20 La forma oral de dosificación sólida de la presente invención comprende excipientes como se define en las reivindicaciones. En general, no existen restricciones específicas relativas a la naturaleza química de estos excipientes, siempre que el excipiente o la mezcla de excipientes incluidos en la forma farmacéutica sólida oral es/Sean farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es cualquier excipiente que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones coherentes con la actividad eficaz del tosilato de sorafenib cristalino, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al excipiente no vicio los efectos beneficiosos del tosilato de sorafenib cristalino. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los excipientes son, por ejemplo, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, rellenos, plastificantes, tensoactivos y agentes humectantes, agentes formadores de película y materiales de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y colorantes como pigmentos de ejemplo. También se pueden utilizar otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas.

30

25 Los desintegrantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada) sódica, polivinilpirrolidona reticulada, crospovidona (povidona reticulada, un homopolímero sintético reticulado de N-vinilo-2-pirrolidona), ácido algínico, celulosa microcristalina (como pulpa de madera refinada derivada de alfa celulosa), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polacrilina potásica, alginato sódico, almidón glicolado sódico, almidón parcialmente hidrolizado, almidón carboximetilsódico y almidón.

35

30 Los aglomerantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetylcelulosa, HPMC), celulosa microcristalina, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, poliacrilatos, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, celulosa etílica, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, pirrolidona de polivinilo y almidón pregelatinizado.

40

45 Los lubricantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato sódico, estearato de zinc y polietilenglicol.

50

50 Los rellenos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolín, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicatada, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, trisilicato de magnesio, , lactosa como la forma anhidra o la forma hidratada como la forma monohidrato, azúcares como dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina, alcoholes de azúcar como manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico y almidón.

55

55 Los tensoactivos y agentes humectantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetileno oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de sorbitol de polioxietileno, estearato de polioxietileno, polioxietileno sorbitán monolaurato, cloruro de benzalconio, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polisorbatos, por ejemplo polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80, monopalmitato de sorbitán, sales sódicas de alcoholsulfatos grasos como lauril sulfato sódico, dodecyl sulfato sódico, sales sódicas de sulfosuccinato, como dioctilsulfosuccinato sódico, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes como monostearato de glicerina, ésteres parciales de ácidos grasos con sorbitanos como el sorbitán monolaurato, ésteres parciales de ácidos grasos con polihidroxietileno sorbitanos como polihidroxietilenglicol sorbitán monolaurato, -monostearato o monooolfato, éteres de alcoholes grasos con polihidroxietileno, ésteres de ácidos grasos con polihidroxietileno, copolímeros de etilenóxido y propilenóxido (Pluronic®) y triglicéridos etoxilados.

60

60 65 Los agentes formadores de película y los materiales de recubrimiento adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa

(hipromelosa, HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa ftalato, laca, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona y vinilacetato como Kollidon® VA64 BASF, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con trimetilamoniometilacrilato, copolímeros de ésteres de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres de ácido metacrílico neutro, polímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, copolímeros de éster etílico de ácido acrílico y metilo de ácido metacrílico, y copolímeros de ácido acrílico y metiléster de ácido acrílico.

5 Los plastificantes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, dietil ftalato y glicerol. Se da preferencia al polietilenglicol.

10 Los agentes colorantes adecuados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a: pigmentos, pigmentos inorgánicos, FD&C Rojo Núm. 3, FD&C Rojo Núm. 20, FD&C Amarillo Núm. 6, FD&C Azul Núm. 2, D&C Verde Núm. 5, D&C Naranja Núm. 5, D&C Rojo Núm. 8, caramelo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y dióxido de titanio.

15 Otros excipientes más comúnmente utilizados que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico; agentes alcalinizantes tales como solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina; adsorbentes como celulosa en polvo y carbón activado; estabilizadores y antioxidantes como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosfórico, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio y metabisulfito de sodio; materiales de unión tales como polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno; agentes amortiguadores tales como metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro e hidratos de citrato de sodio; agentes encapsulantes como gelatina, almidón y derivados de celulosa; saborizantes, agentes enmascarantes y olores como aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, 20 aceite de menta y vainilla; humectantes como glicerol, propilenglicol y sorbitol; edulcorantes como aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa; antiadherentes como estearato de magnesio y talco; 25 excipientes de compresión directa como fosfato de calcio dibásico, lactosa y celulosa microcristalina; agentes pulidores de comprimidos como cera de carnauba y cera blanca.

30 La forma de dosificación sólida oral de la presente invención es una forma de dosificación comprimida o no comprimida. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención es un gránulo, una cápsula, por ejemplo, una cápsula llena de gránulos, una bolsita, una pella, un gragea, una pastilla, una pastilla para chupar, una pastilla o un comprimido, como un comprimido sin recubrimiento, un comprimido recubierto, un comprimido efervescente, un comprimido soluble, un comprimido dispersable, un comprimido orodispersable, un comprimido para usar en la boca, un comprimido masticable o un extrudado. Preferiblemente, la dimensión más larga de un comprimido ovalado o de una 35 cápsula es como máximo 25 mm; en cuanto a un comprimido redondo debería, un diámetro preferido es como máximo 13 mm.

#### Comprimido de liberación inmediata

40 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación sólida oral es una forma de dosificación comprimida. Más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral es un comprimido, e incluso más preferiblemente, es un comprimido de liberación inmediata. Las formas de dosificación comprimidas se pueden preparar comprimiendo volúmenes uniformes de partículas o agregados de partículas, preferiblemente producidos por métodos de 45 granulación. En la fabricación de tales comprimidos, se toman medios para asegurar que poseen una resistencia mecánica adecuada para evitar que se desmoronen o rompan en la manipulación o el procesamiento posterior. El proceso de proporcionar formas comprimidas de dosificación es bien conocido por la persona experta en la materia.

50 De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende preferiblemente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en rellenos, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes y tensoactivos. Más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende al menos un relleno y al menos un desintegrante y al menos un aglutinante y al menos un lubricante y al menos un surfactante. Aún más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral comprende al menos un relleno, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad de 2 a 55, preferiblemente del 2 al 6 % en peso, al menos un desintegrante, 55 preferiblemente croscarmelosa, en una cantidad de 4 a 12, preferiblemente del 6 al 12 % en peso, al menos un aglutinante, preferiblemente hipromelosa, en una cantidad de 0,25 a 8, preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso, al menos un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, en una cantidad de 0,1 a 1,0, preferiblemente del 0,2 al 0,8 % en peso, y al menos un tensoactivo, preferiblemente lauril sulfato de sodio, en una cantidad de 0,1 a 1,0, preferiblemente del 0,2 al 0,8 % en peso, en cada caso en relación con el peso total de la forma de dosificación oral.

60 De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación sólida oral comprende preferentemente el tosilato de sorafenib III en una cantidad de al menos 75 % en peso, más preferiblemente del 75 al 95 % en peso, más preferiblemente del 80 al 90 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación oral.

65 Por lo general, la velocidad de disolución de la forma de dosificación sólida oral de acuerdo con esta realización de la presente invención es de al menos 50 %. Preferiblemente, la velocidad de disolución es de al menos el 60 %, más

preferiblemente al menos el 70 % y, en particular, al menos el 80 %.

De acuerdo con una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata que comprende tosilato de sorafenib forma III en una cantidad del 80 al 90 % en peso, celulosa microcristalina en una cantidad del 2 al 6 % en peso, croscarmelosa en cantidad de 6 a 12 % en peso, hipromelosa en cantidad de 0,5 a 5 % en peso, estearato de magnesio en cantidad de 0,2 a 0,8 % en peso, lauril sulfato de sodio en una cantidad de 0,2 a 0,8 % en peso, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación oral, y tosilato de sorafenib forma I en una cantidad máxima de 1 % en peso en relación con el tosilato de sorafenib forma III

10 En cuanto a esta realización especialmente preferida de la presente invención, se encontró que la velocidad de disolución es superior al 80 %.

#### Comprimido dispersable

15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, la forma de dosificación sólida oral es una forma de dosificación en forma de comprimido o gránulo dispersable. Más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral es un comprimido dispersable.

20 Sorprendentemente, se encontró que los gránulos y comprimidos ventajosos, en particular los comprimidos, se pueden preparar si se usa al menos un excipiente en combinación con el tosilato de sorafenib forma III, cuyo excipiente se selecciona del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables, polialquilenglicoles farmacéuticamente aceptables y una mezcla de dos o más de estos.

25 De acuerdo con esta realización, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende preferiblemente al menos un primer relleno seleccionado del grupo que consiste en azúcares tales como dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa, trehalosa; alcoholes de azúcar como manitol, maltitol, sorbitol, xilitol; oligosacáridos, como la maltodextrina; derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables como la povidona (pirrolidona polivinilo) o el alcohol polivinílico; glicoles de polialquileno farmacéuticamente aceptables como el polietilenglicol; y mezclas de dos o más de ellos; y opcionalmente al menos un segundo relleno, al menos un desintegrante y al menos un tensoactivo. Aún más preferiblemente, la forma de dosificación sólida oral comprende al menos un primer relleno seleccionado del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables, polialquilenglicoles farmacéuticamente aceptables, y mezclas de dos o más de ellos, preferiblemente sacarosa y/o manitol y/o povidona, más preferiblemente manitol, en una cantidad del 5 al 55 % en peso, al menos un segundo relleno, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, al menos un desintegrante, preferiblemente almidón de sodio glicolato, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, y opcionalmente de 1 a 5 % en peso de un tensoactivo, en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación oral.

40 La forma de dosificación actualmente comercializada que comprende la forma cristalina de sorafenib I requiere la presencia de un tensoactivo específico, a saber, lauril sulfato de sodio, que probablemente se utiliza para permitir una dispersión suficiente de la forma de dosificación. Sin embargo, un tensoactivo tan fuerte como el lauril sulfato de sodio puede afectar tanto el sabor como la tolerabilidad de la forma de dosificación oral. En particular, esto podría convertirse en un problema si la forma de dosificación oral tiene que ser dispersada y desintegrada en agua en caso, por ejemplo, el paciente que necesita la forma de dosificación oral tiene problemas de deglución.

45 Sorprendentemente, se encontró que el uso del tosilato de sorafenib cristalino que tiene forma polimórfica III como agente activo compuesto en una forma de dosificación sólida oral permite sustituir tensoactivos tan fuertes como el lauril sulfato de sodio por un fosfolípido, preferiblemente por una lecitina que tiene un mejor sabor. A diferencia del lauril sulfato de sodio, la lecitina es una sustancia endógena y también está presente en muchos alimentos. Incluso puede administrarse por vía intravenosa hasta concentraciones presentes en la forma de dosificación oral de esta invención. Esto puede considerarse como un fuerte indicador de una muy buena tolerabilidad.

55 Por lo tanto, la presente invención se refiere a dicha forma de dosificación sólida oral, que comprende al menos un primer relleno seleccionado del grupo compuesto por azúcares, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables, polialquilenglicoles farmacéuticamente aceptables y mezclas de dos o más de ellos, preferiblemente sacarosa y/o manitol y/o povidona, en una cantidad del 5 al 55 % en peso, al menos un segundo relleno, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, al menos un desintegrante, preferiblemente de almidón glicolato sódico, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, y opcionalmente de 1 a 5 % en peso de un tensoactivo, preferiblemente un fosfolípido, más preferiblemente una lecitina, en la que dicha forma de dosificación comprende menos de 0,1 % en peso, preferiblemente menos de 0,001 % en peso, de lauril sulfato de sodio, preferiblemente de lauril sulfato.

60 Aún más sorprendente, se encontró que el uso del tosilato de sorafenib forma III como agente activo compuesto en una forma de dosificación sólida oral permite minimizar la cantidad de tensoactivo o incluso evitar completamente la presencia de un tensoactivo en la forma de dosificación oral.

65 Por lo tanto, la presente invención se refiere a dicha forma de dosificación sólida oral, que comprende al menos un primer

- relleno seleccionado del grupo compuesto por azúcares, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables, polialquilenglicos farmacéuticamente aceptables y mezclas de dos o más de ellos, preferiblemente sacarosa y/o manitol y/o povidona, en una cantidad del 5 al 55 % en peso, al menos un segundo relleno, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, al menos un desintegrante, preferentemente glicolato de almidón sódico, en una cantidad del 1 al 10 % en peso, al menos un desintegrante, preferiblemente de almidón glicolato sódico, en una cantidad de desde 1 a 10 % en peso, en la que dicha forma de dosificación comprende menos de 0,1 % en peso, preferiblemente menos de 0,001 % en peso.
- Método para la preparación de la forma de dosificación sólida oral
- En general, no existen restricciones específicas relativas al método para la preparación de la forma de dosificación sólida oral según la presente invención, siempre que se obtengan la forma de dosificación oral.
- Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, como se discutió anteriormente, dicho método comprende
- a) suministro de tosilato de sorafenib forma III;  
 b) mezclar el tosilato de sorafenib forma III proporcionado en a) con al menos un excipiente;  
 c) preparación de la forma de dosificación sólida oral en base a la mezcla obtenida en b).
- En cuanto a los posibles excipientes, se hace referencia a los excipientes descritos anteriormente. Preferiblemente, el tosilato de sorafenib forma III y el al menos un excipiente se emplean en cantidades que permiten obtener la forma de dosificación sólida oral como se describió anteriormente.
- Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas orales se preparan por granulación de acuerdo con qué método se proporciona el tosilato de sorafenib forma III en a) y al menos un excipiente se granulan para obtener un granulado, seguido opcionalmente al mezclar el granulado obtenido con al menos un excipiente adicional. El granulado, o opcionalmente el granulado mezclado, se puede recubrir opcionalmente con al menos un excipiente adicional.
- La granulación del tosilato de sorafenib forma III proporcionada en a) y el al menos un excipiente se lleva a cabo preferiblemente como un proceso de granulación húmeda. De acuerdo con dicho proceso de granulación húmeda, el tosilato de sorafenib forma III proporcionado en a) y el al menos un excipiente se mezclan preferiblemente con un líquido de granulación adecuado, preferiblemente agua, y se granulan. Antes de mezclarse, el agua puede mezclarse en adiciones con al menos un excipiente; en este caso, se prefiere mezclar en adiciones al menos uno de los tensoactivos con el agua, si es que se emplea dicho tensoactivo.
- En cuanto a los posibles excipientes, se hace referencia a los excipientes descritos anteriormente. Preferiblemente, el tosilato de sorafenib forma III y el al menos un excipiente se emplean en cantidades que permiten obtener la forma de dosificación sólida oral como se describió anteriormente.
- Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas orales se preparan por granulación de acuerdo con qué método se proporciona el tosilato de sorafenib forma III en a) y al menos un excipiente se granulan para obtener un granulado, seguido opcionalmente al mezclar el granulado obtenido con al menos un excipiente adicional. El granulado, o opcionalmente el granulado mezclado, se puede recubrir opcionalmente con al menos un excipiente adicional.
- La granulación del tosilato de sorafenib forma III proporcionada en a) y el al menos un excipiente se lleva a cabo preferiblemente como un proceso de granulación húmeda. De acuerdo con dicho proceso de granulación húmeda, el tosilato de sorafenib forma III proporcionado en a) y el al menos un excipiente se mezclan preferiblemente con un líquido de granulación adecuado, preferiblemente agua, y se granulan. Antes de mezclarse, el agua puede mezclarse en adiciones con al menos un excipiente; en este caso, se prefiere mezclar en adiciones al menos uno de los tensoactivos con el agua, si es que se emplea dicho tensoactivo.
- La granulación se puede realizar de acuerdo con todos los métodos concebibles. Por ejemplo, en caso de que la forma de dosificación oral se prepare en números a gran escala, se puede emplear un mezclador de alto cizallamiento. La masa húmeda obtenida se puede pasar a través de un tamiz como un tamiz oscilante con, por ejemplo, un tamaño de malla de 1-4 mm. En caso de que la forma de dosificación oral se prepare en números a pequeña escala, la mezcla se puede realizar manualmente, como con un mortero y un pistilo, y la granulación se puede realizar mediante el uso de un tamiz de tamaño adecuado, como un tamiz de prescripción con, por ejemplo, un tamaño de malla de 1-4 mm. Los granulados obtenidos se secan preferiblemente adecuadamente, como en un secador de bandeja secador de lecho fluidizado, a temperaturas preferidas en el rango de 50 a 120 °C. Preferiblemente de 80 a 100 °C hasta que el contenido de humedad residual de la forma de dosificación sólida oral sea preferiblemente como máximo 3 % en peso, más preferiblemente como máximo 2 % en peso, más preferiblemente como máximo 1 % en peso. Opcionalmente, después del secado, los gránulos secos se pueden tamizar de nuevo.
- Después del proceso de granulación, los granulados preferiblemente secos se pueden mezclar opcionalmente con al menos un excipiente adicional, preferiblemente un lubricante, más preferiblemente estearato de magnesio y/o

preferiblemente con un desintegrante, más preferiblemente croscarmelosa sódica. Cualquier dispositivo concebible se puede emplear para dicho proceso de mezcla. Un dispositivo adecuado es, por ejemplo, una mezcladora de tambor, y los tiempos de volteo típicos son de 5 a 10 minutos.

5 Los granulados preferiblemente secos, mezclados opcionalmente con al menos un excipiente, se compactan opcionalmente para dar al granulado opcionalmente mezclado una forma deseada, como la forma de una pastilla, una pella o preferiblemente un comprimido.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere al método anterior, en el que en c), se prepara la forma de dosificación sólida oral basada en la mezcla obtenida en b)

c1) granulación, preferiblemente de granulado húmedo de la mezcla obtenida en b), en donde como líquido de granulación, se emplea agua opcionalmente que comprende al menos un excipiente;

c2) opcionalmente mezclando el granulado obtenido en c1) con al menos un excipiente;

15 c3) comprimir opcionalmente el granulado mezclado de manera opcional.

Posteriormente, el granulado opcionalmente mezclado y/u opcionalmente compactado, preferiblemente comprimido, se puede recubrir adecuadamente, como recubierto con película, con al menos un excipiente. Este al menos un excipiente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agentes formadores de película, plastificantes y agentes colorantes. Los agentes formadores de películas, plastificantes y colorantes adecuados se describen anteriormente. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un proceso como se describe anteriormente, comprimiendo (además) el recubrimiento del granulado compactado, preferiblemente comprimido con al menos un excipiente.

25 La forma de dosificación sólida oral de la presente invención que comprende el tosilato de sorafenib forma III se utiliza preferentemente en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluido el cáncer, dicho trastorno opcionalmente es carcinoma de células renales o carcinoma hepatocelular.

30 Como se discutió anteriormente, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención, en comparación con la forma de dosificación conocida que comprende el tosilato de sorafenib forma I, se caracteriza por una menor susceptibilidad a la humedad. Por lo tanto, tiene mejores propiedades cuando se almacena en un ambiente húmedo durante un período prolongado de tiempo en comparación con las formas de dosificación sólidas que contienen la forma I. Por lo tanto, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención es particularmente útil si se va a emplear en un país que tiene un clima tropical. En este caso, a diferencia de los comprimidos comercializados actualmente de Nexavar®, no es necesario envasar la forma inventiva de la forma de dosificación sólida oral en ampollas de aluminio. Por 35 lo tanto, esta característica ventajosa de la forma de dosificación oral de acuerdo con la presente invención permite un material de envasado más barato. Los materiales de envasado preferidos tienen una velocidad de transmisión de vapor de al menos  $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ , preferiblemente de al menos  $1 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ , más preferiblemente de al menos  $2 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ , medido según la norma DIN 53122-1. Algunos materiales de envasado preferidos son el polietileno, el tereftalato de polietileno, el poliestireno y el cloruro de polivinilo. Otros materiales de envasado preferidos son el polipropileno y el cloruro de 40 polivinilideno.

45 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la forma de dosificación sólida oral descrita anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluido el cáncer, dicho trastorno opcionalmente es el carcinoma de células renales o el carcinoma hepatocelular, en donde la forma de dosificación oral debe administrarse a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, de acuerdo con la clasificación climática de Köppen-Geiger.

50 En general, la presente invención también se refiere a la forma de dosificación sólida oral descrita anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluido el cáncer, dicho trastorno opcionalmente es el carcinoma de células renales o el carcinoma hepatocelular, en donde la forma de dosificación oral debe administrarse a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o Am, preferiblemente un clima Af, de acuerdo con la clasificación climática de Köppen-Geiger.

55 Además, como se describió anteriormente, el uso del tosilato de sorafenib forma III como agente farmacéutico activo en forma de dosificación sólida oral, si se utiliza como sustituto del tosilato de sorafenib forma I, permite la preparación de formas de dosificación sólidas orales que tienen una mayor velocidad de disolución después del almacenamiento. Este aumento de la velocidad de disolución es una indicación de la mayor estabilidad de almacenamiento de una forma de dosificación sólida oral.

60 En consecuencia, la presente invención generalmente se relaciona con el uso de tosilato de sorafenib forma III para la mejora de la estabilidad de almacenamiento de una forma de dosificación sólida oral que comprende tosilato de sorafenib cristalino.

65 Además, la presente invención se refiere al uso de tosilato de sorafenib forma III para la preparación de una forma de dosificación sólida oral, según se define en las reivindicaciones, que tiene una mayor velocidad de disolución después de envasarla en una película de polietileno y almacenarla en la oscuridad a 40 °C a una humedad relativa del 75 % durante

un período de 14 días, en comparación con una forma de dosificación sólida oral idénticamente envasada y almacenada que comprende, en lugar de tosilato de sorafenib forma III, tosilato de sorafenib forma I.

5 **Composición farmacéutica**

La ventaja descrita anteriormente de la forma III de tosilato de sorafenib con respecto a una mejora, es decir, menor susceptibilidad a la humedad en comparación con la forma I de tosilato de sorafenib no se limita a la forma de dosificación sólida oral descrita anteriormente.

10 Por lo tanto, la presente invención generalmente también se refiere a una composición farmacéutica que comprende tosilato de sorafenib cristalino forma III, en donde dicha composición farmacéutica se envasa en un material de envasado que tenga una velocidad de transmisión de vapor de humedad de al menos  $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$ , medida según la norma DIN 53122-1, dicho material de envasado preferiblemente está hecho de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilideno y/o cloruro de polivinilo.

15 Si bien la presente invención se ha descrito con respecto a algunas realizaciones preferidas, esto no limita de ninguna manera el alcance de la invención. La persona experta en el arte es claramente consciente de otras realizaciones y variaciones de las realizaciones descritas anteriormente que todavía están dentro del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones.

20 **Ejemplos**

**Ejemplo de referencia 1: Métodos analíticos**

25 *a) Almacenamiento del comprimido*

Los comprimidos fueron envasados y almacenados en la oscuridad a  $40^\circ\text{C}$  a una humedad relativa del 75 % durante un período de 14 días.

30 *b) Prueba de disolución*

La prueba de disolución de los comprimidos almacenadas según a) se realizó utilizando un aparato USP 2 con una velocidad de agitación de 75 rpm y una temperatura de prueba de  $37^\circ\text{C}$ .

35 El medio de disolución fue de 900 ml de una solución de HCl de 0,1 N con dodecil sulfato de sodio al 1 %.

El muestreo se realizó automáticamente y la concentración del fármaco se midió mediante detección UV a 263 nm.

Alternativamente, las muestras se analizaron por HPLC utilizando los siguientes parámetros:

40 - Sistema HPLC con bomba de gradiente, muestreador termostático, horno de columna termostato y detector de matriz de diodos (sistema Agilent 1200)  
 - Condiciones de la HPLC

45 -- Columna: longitud 150 mm, diámetro interno 4,6 mm (a  $30^\circ\text{C}$ )

-- USP L11 fase estacionaria (5 micrómetros)

-- Fase móvil: A: agua + 0,2 % de ácido acético, B: acetonitrilo

-- Tipo de corrida: elución de gradiente de 15 % de fase B móvil a 95 % de fase B móvil en 25 minutos

-- Detección: 254 nm (y espectros de 190 - 400 nm)

50 *c) Prueba de desintegración*

La desintegración se probó visualmente colocando un comprimido en un vaso de agua (aproximadamente 150 ml) a temperatura ambiente.

55 *d) Difracción de rayos X en polvo*

Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvieron con un difractómetro X'Pert PRO de PANalytical equipado con un goniómetro acoplado zeta/zeta en geometría de transmisión, radiación Cu-Kalpha1,2 (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel de estado sólido. Los patrones se registraron a una tensión de tubo de 45 kV y una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de  $0,013^\circ$  2-zeta con 40 s por paso (255 canales) en el rango angular de  $2^\circ$  a  $40^\circ$  2-zeta en condiciones ambientales.

65 *e) Espectroscopia Raman*

Los resultados Raman se generaron con un microscopio Renishaw inVia Raman y los siguientes ajustes del instrumento:

- Ampliación:	20 x
- Láser:	532 nm
- Potencia del láser:	100 %
- Tiempo de exposición:	2 segundos
- Gama del espectro:	272 - 2015 cm <sup>-1</sup>

**Ejemplo de referencia 2: Identificación del tosilato de sorafenib forma III y I**

A) *Identificación del polimorfo III*

El tosilato de sorafenib cristalino de forma polimórfica III se analizó mediante difracción de rayos X como se describe en el Ejemplo de Referencia 1 d). Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1 y que también se caracteriza por la siguiente Tabla 1. En particular, se observa que no se detectaron rastros de tosilato de sorafenib de forma polimórfica I.

10

Tabla 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo forma polimórfica III

No.	Pos. [2 zeta.]	Separación d [Angstroms]	Altura [cts]	Int. Rel. [%]
1	7,6862	11,50233	80,91	8,49
2	8,5764	10,31028	70,94	7,44
3	9,848	8,98167	29,78	3,12
4	10,6339	8,31959	134,82	14,14
5	12,0145	7,36654	518,39	54,37
6	12,3594	7,16173	60,71	6,37
7	12,9793	6,82101	114,4	12
8	13,3722	6,62146	64,71	6,79
9	13,5468	6,53651	55,8	5,85
10	16,0829	5,51106	272,4	28,57
11	16,5205	5,36604	28,52	2,99
12	16,8813	5,25215	52,53	5,51
13	17,3738	5,10437	191,84	20,12
14	17,7873	4,98662	404,64	42,44
15	18,7383	4,73564	168,18	17,64
16	19,3705	4,58249	401,45	42,1
17	19,9191	4,4575	953,5	100
18	20,3135	4,37184	273,09	28,64
19	20,8874	4,253	269,59	28,27
20	21,235	4,18415	53,5	5,61
21	21,6379	4,10714	552,2	57,91
22	22,5485	3,9433	192,64	20,2
23	23,0389	3,86046	93,15	9,77
24	23,4027	3,80127	67,57	7,09
25	24,2366	3,67233	293,68	30,8
26	24,5442	3,62701	38,24	4,01
27	24,9093	3,57467	54,2	5,68
28	25,2897	3,52175	29,34	3,08
29	25,9612	3,43216	304,19	31,9
30	26,9354	3,3102	96,52	10,12
31	27,5273	3,24036	121,71	12,76

No.	Pos. [2 zeta.]	Separación d [Angstroms]	Altura [cts]	Int. Rel. [%]
32	27,7475	3,21514	153,61	16,11
33	28,2122	3,16323	59,63	6,25
34	29,278	3,05046	79,74	8,36
35	29,4515	3,03288	78,13	8,19
36	29,8767	2,99068	149,23	15,65
37	31,51	2,83929	117,24	12,3
38	32,2769	2,77356	68,99	7,24
39	33,6129	2,66631	27,66	2,9
40	34,1075	2,62878	26,78	2,81
41	35,3003	2,54263	34,45	3,61
42	36,182	2,48267	20,65	2,17
43	37,2552	2,41359	21,78	2,28
44	37,8016	2,37995	16,46	1,73

Además, el compuesto cristalino obtenido se caracterizó por espectroscopia Raman como se describe en el Ejemplo de Referencia 1 e). Se obtuvo la siguiente tabla de picos (Tabla 2). Una vez más, no se detectaron rastros de tosilato de sorafenib de forma polimórfica I. El espectro Raman se muestra en la Figura 2.

Tabla 2: Tabla de picos del espectro Raman polimorfo forma III

Desplazamiento Raman [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad	Intensidad Relativa
1715	9000	31,0
1688	1500	5,2
1630	4300	14,8
1601	29000	100,0
1545	3500	12,1
1501	1000	3,4
1412	1000	3,4
1404	1000	3,4
1386	1500	5,2
1334	21000	72,4
1310	6000	20,7
1268	10000	34,5
1234	2000	6,9
1213	1500	5,2
1180	4500	15,5
1163	7500	25,9
1117	7000	24,1
1033	9500	32,8
1011	9000	31,0
924	3500	12,1
863	2400	8,3
825	1700	5,9
816	2600	9,0
803	3200	11,0
786	3000	10,3

Desplazamiento Raman [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad	Intensidad Relativa
745	1800	6,2
685	2200	7,6
639	2500	8,6
621	1200	4,1
513	1000	3,4
450	2500	8,6
427	1500	5,2

*b) Identificación del polimorfo I.*

5 El tosilato de sorafenib cristalino de forma polimórfica I se analizó mediante difracción de rayos X como se describe en el Ejemplo de Referencia 1 d). Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 3 y que también se caracteriza por la siguiente Tabla 3.

Tabla 3: Patrón de difracción de rayos X de polvo forma polimórfica I

No.	Pos. [2 zeta.]	Separación d [Angstroms]	Altura [cts]	Int. Rel. [%]
1	4,1684	21,19806	166,03	5,12
2	4,317	20,46879	150,12	4,63
3	10,68	8,28382	161,05	4,96
4	11,0189	8,02309	661,42	20,38
5	11,3304	7,80323	312,87	9,64
6	11,4904	7,69495	56,68	1,75
7	11,6377	7,59788	178,76	5,51
8	12,1922	7,25351	37,71	1,16
9	12,8007	6,91008	102,73	3,17
10	13,0532	6,77694	67,88	2,09
11	13,1975	6,70317	122,43	3,77
12	14,7773	5,98993	2844,9	87,65
13	15,1813	5,83141	28,62	0,88
14	15,4173	5,74268	24,31	0,75
15	15,9732	5,54407	51,67	1,59
16	16,4379	5,38834	72,41	2,23
17	16,6681	5,31444	207,74	6,4
18	17,6053	5,03359	42,34	1,3
19	17,8505	4,965	3245,86	100
20	18,7467	4,72963	695,69	21,43
21	19,2996	4,59535	653,07	20,12
22	19,5723	4,53193	178,65	5,5
23	20,0483	4,4254	392,54	12,09
24	20,4708	4,335	1484,24	45,73
25	20,8063	4,26586	1922,9	59,24
26	21,4623	4,13692	1689,57	52,05
27	21,5202	4,12592	1784,52	54,98
28	21,7102	4,09024	546,35	16,83
29	22,5285	3,94349	135,6	4,18
30	22,855	3,88789	2016,5	62,13

No.	Pos. [2 zeta.]	Separación d [Angstroms]	Altura [cts]	Int. Rel. [%]
31	23,3816	3,8015	494,07	15,22
32	23,6385	3,76077	86,19	2,66
33	23,9384	3,71432	59,8	1,84
34	24,3442	3,65333	160,57	4,95
35	24,4742	3,63422	576,12	17,75
36	25,0223	3,55583	499,79	15,4
37	25,3611	3,5091	238,61	7,35
38	25,9821	3,42661	375,13	11,56
39	26,581	3,35076	177,61	5,47
40	27,0063	3,29894	112,78	3,47
41	27,3269	3,26096	16,77	0,52
42	28,5293	3,1262	285,9	8,81
43	29,5599	3,01951	122,73	3,78
44	29,8796	2,98793	299,02	9,21
45	30,8483	2,89627	149,69	4,61
46	31,601	2,82898	25,23	0,78
47	31,8098	2,81089	47,02	1,45
48	32,0675	2,78888	101,05	3,11
49	32,3969	2,76127	29,69	0,91
50	32,6411	2,74117	25,33	0,78
51	33,0929	2,70477	92,44	2,85
52	34,1792	2,62125	142,26	4,38
53	35,3667	2,53591	37,31	1,15
54	35,6924	2,51352	82,87	2,55
55	37,0513	2,42439	23,42	0,72
56	37,3938	2,40296	39,85	1,23
57	38,1168	2,35903	28,61	0,88
58	38,4278	2,34065	23,58	0,73
59	39,2534	2,2933	124,25	3,83

Además, el compuesto cristalino obtenido se caracterizó por espectroscopía Raman como se describe en el Ejemplo de Referencia 1 e). Se obtuvo la siguiente tabla de picos (Tabla 4). El espectro Raman se muestra en la Figura 4.

Tabla 4: Tabla de picos del espectro Raman forma polimórfica I

Desplazamiento Raman [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad	Intensidad Relativa
1724	3000	5,5
1688	7000	12,7
1630	4000	7,3
1612	6000	10,9
1601	7000	12,7
1420	3000	5,5
1325	25000	45,5
1310	10000	18,2
1278	5000	9,1
1268	7000	12,7

Desplazamiento Raman [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad	Intensidad Relativa
1212	7000	12,7
1163	12000	21,8
1134	10000	18,2
1117	22000	40,0
1033	25000	45,5
1011	55000	100,0
922	8500	15,5
863	12000	21,8
825	17000	30,9
803	29000	52,7
791	9000	16,4
751	8000	14,5
724	2500	4,5
685	12000	21,8
639	6500	11,8
582	3200	5,8
566	3400	6,2
555	4800	8,7
516	2000	3,6
496	3100	5,6
450	1950	3,5
427	2000	3,6

### Ejemplo 1

Se preparó un comprimido basado en los siguientes materiales de partida:

5 Granulado:

- Tosilato de sorafenib forma III 274,0 mg
- Celulosa microcristalina 16,0 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol) 15,3 mg
- Hipromelosa 5 cP 10,2 mg
- Dodecil sulfato de sodio 1,7 mg
- (Agua) 317,2 mg

Fase exterior:

- Estearato de magnesio 1,7 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol) 21,1 mg

10 Todos los ingredientes sólidos del granulado sin sulfato de dodecil de sodio se mezclaron y se granularon mezclando con una solución de dodecil sulfato de sodio en agua. Esto se hizo manualmente a pequeña escala con un mortero y un pistilo. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz para formar un granulado. Se utilizó un tamiz de prescripción con un tamaño de malla de 1,5 mm. Después del secado de la bandeja, el granulado se mezcló con los excipientes de la fase externa, como se indicó anteriormente, utilizando una mezcladora de caída libre y se prensó en comprimidos utilizando una prensa hidráulica. Los comprimidos tenían un diámetro de 10 mm y se comprimieron a unos 6 kN.

15

Los comprimidos se probaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 d) y se encontró que contenían tosilato de sorafenib forma III; no se pudo detectar tosilato de sorafenib forma I. La prueba de disolución de los comprimidos según el método descrito en el ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 45 % disuelto después de 5 min y del 92 % después de 15 min.

20

5 Los comprimidos así obtenidos fueron sellados en película de polietileno (cada capa 60 micrómetros), almacenadas según el Ejemplo de Referencia 1 a) y, después del almacenamiento, sometidas a una prueba de disolución como se describe en el Ejemplo de Referencia b). La prueba de disolución de los comprimidos después del almacenamiento según el método descrito en el ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 12 % disuelto después de 5 min y del 82 % después de 15 min.

### **Ejemplo comparativo 1**

10 Se preparó un comprimido basado en los siguientes materiales de partida:

Granulado:

- Tosilato de sorafenib forma I	274,0 mg
- Celulosa microcristalina	16,0 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol)	15,3 mg
- Hipromelosa 5 cP	10,2 mg
- Dodecil sulfato de sodio	1,7 mg
- (Agua)	317,2 mg)

Fase exterior:

- Estearato de magnesio	1,7 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol)	21,1 mg

15 Todos los ingredientes sólidos del granulado sin sulfato de dodecil de sodio se mezclaron y se granularon mezclando con una solución de dodecil sulfato de sodio en agua. Esto se hizo con un mortero y un pistilo. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz para formar un granulado. Se utilizó un tamiz de prescripción con un tamaño de malla de 1,5 mm. Después del secado en bandeja, el granulado se mezcló con los excipientes de la fase externa utilizando una mezcladora de caída libre y se comprimió en comprimidos en una prensa hidráulica. Los comprimidos tenían un diámetro de 10 mm y se comprimieron a unos 6 kN.

20 La prueba de disolución de los comprimidos según el método descrito en el Ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 69 % disuelto después de 5 min y del 100 % después de 15 min

### **Ejemplo comparativo 2**

25

Los comprimidos comerciales de Nexavar®, que tienen una composición del núcleo del comprimido idéntica a la de los comprimidos del Ejemplo Comparativo 1, se han probado de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de referencia 1 b), revelando una porción de fármaco del 42 % disuelto después de 5 minutos y del 95 % después de 15 minutos.

30 Los comprimidos se envasaron en una ampolla de polipropileno (300 micrómetro) con una lámina de aluminio a presión (20 micrómetro) y se almacenaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 a). La prueba de disolución de los comprimidos después del almacenamiento según el método descrito en el ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 0 % disuelto después de 5 min y del 28 % después de 15 min.

### **Ejemplo 2**

35 Se preparó un comprimido basado en los siguientes materiales de partida:

Granulado:

- Tosilato de sorafenib forma III	274,0 mg
- Celulosa microcristalina	16,0 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol)	15,3 mg
- Hipromelosa 5 cP	10,2 mg
- Dodecil sulfato de sodio	1,7 mg
- (Agua)	317,2 mg)

40 Fase exterior:

- Estearato de magnesio	1,7 mg
- Croscarmelosa Na (AC-Di-Sol)	21,1 mg
- Celulosa microcristalina	340,0 mg

5 Todos los ingredientes sólidos del granulado sin sulfato de dodecil de sodio se mezclaron y se granularon mezclando con una solución de dodecil sulfato de sodio en agua. Esto se hizo con un mortero y un pistilo. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz para formar un granulado. Se utilizó un tamiz de prescripción con un tamaño de malla de 1,5 mm. Después del secado en bandeja, el granulado se mezcló con los excipientes de la fase externa utilizando una mezcladora de caída libre y se comprimió en comprimidos en una prensa hidráulica. Los comprimidos tenían un diámetro de 13 mm y se comprimieron a unos 6 kN.

10 Los comprimidos se probaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 d) y se encontró que contenían tosilato de sorafenib forma III; no se pudo detectar tosilato de sorafenib forma I. La prueba de disolución de los comprimidos según el método descrito en el Ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 89 % disuelto después de 5 min y del 99 % después de 15 min

### Ejemplo 3

15 Se preparó un comprimido dispersable basado en los siguientes materiales de partida:  
Granulado:

- Tosilato de sorafenib forma III	274,0 mg
- Manitol	274,0 mg
- (Agua)	182,6 mg

Fase exterior:

- Celulosa microcristalina	27,6 mg
- Almidón de glicolato de sodio	27,6 mg

20 Todos los ingredientes sólidos del granulado fueron mezclados y granulados mezclando con agua. Esto se hizo con un mortero y un pistilo. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz para formar un granulado. Se utilizó un tamiz de prescripción con un tamaño de malla de 1,5 mm. Después del secado en bandeja, el granulado se mezcló con los excipientes de la fase externa utilizando una mezcladora de caída libre y se comprimió en comprimidos en experimentos en una prensa hidráulica. Los comprimidos tenían un diámetro de 10 mm y se comprimieron a unos 6 kN.

25 Los comprimidos se probaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 d) y se encontró que contenían tosilato de sorafenib forma III; no se pudo detectar tosilato de sorafenib forma I. La prueba de disolución del granulado según el método descrito en el ejemplo 4 revela una porción de fármaco del 95 % disuelto después de 5 min y del 100 % después de 15 min. Los comprimidos prensados de este granulado se desintegraron en un vaso de agua a temperatura ambiente completamente en pocos minutos.

### Ejemplo 4

35 Se preparó un comprimido dispersable basado en los siguientes materiales de partida:  
Granulado:

- Tosilato de sorafenib forma III	274,0 mg
- Manitol	274,0 mg
- Lecitina	13,7 mg
- (Agua)	123,3 mg

Fase exterior:

- Celulosa microcristalina	28,1 mg
- Almidón de glicolato de sodio	28,1 mg

40 Todos los ingredientes sólidos del granulado sin lecitina fueron mezclados y granulados mezclando con una solución de lecitina en agua. Esto se hizo con un mortero y un pistilo. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz para formar un granulado. Se utilizó un tamiz de prescripción con un tamaño de malla de 1,5 mm. La prueba de disolución del granulado según el método descrito en el Ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 100 % disuelto después de 5 min y del 99 % después de 15 min.

45 Después del secado en bandeja, el granulado se mezcló con los excipientes de la fase externa utilizando una mezcladora de caída libre y se prensó en comprimidos en una prensa hidráulica. Los comprimidos tenían un diámetro de 10 mm y se comprimieron a unos 6 kN.

50 Los comprimidos se probaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 d) y se encontró que contenían tosilato de sorafenib forma III; no se pudo detectar tosilato de sorafenib forma I. La prueba de disolución del comprimido según el

método descrito en el Ejemplo de referencia 1 b) revela una porción de fármaco del 90 % disuelto después de 5 min y del 93 % después de 15 min. En un vaso de agua a temperatura ambiente, los comprimidos se desintegraron completamente en pocos minutos.

5 **LITERATURA CITADA**

WO 00/42012

WO 2006/034797

WO 2006/094626

10 WO 2009/092070

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida oral, que comprende un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta/° de  $7,7\pm0,2$ ,  $12,0\pm0,2$ ,  $19,9\pm0,2$ , y  $21,6\pm0,2$ , el patrón de difracción de rayos X de polvo se determina a una temperatura de 22 °C utilizando radiación de cobre-Kalpha1/2 que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm, y
- 5 al menos un relleno, preferiblemente celulosa microcristalina, en una cantidad del 2 al 55 % en peso, preferiblemente del 2 al 6 % en peso,
- 10 al menos un desintegrante, preferiblemente croscarmelosa, en una cantidad del 4 al 12 % en peso, preferiblemente del 6 al 12 % en peso,
- 15 al menos un aglomerante, preferiblemente hipromelosa, en una cantidad del 0,25 al 8 % en peso, preferiblemente del 0,5 al 5 % en peso,
- al menos un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio, en una cantidad del 0,1 al 1,0 % en peso, preferiblemente del 0,2 al 0,8 % en peso, y
- 15 al menos un tensoactivo, en el que el tensoactivo es lauril sulfato de sodio, en una cantidad del 0,1 al 1,0 % en peso, preferiblemente del 0,2 al 0,8 % en peso,
- en cada caso relativo al peso total de la forma de dosificación oral.
- 20 2. Una forma de dosificación oral, que comprende un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta/° de  $7,7\pm0,2$ ,  $12,0\pm0,2$ ,  $19,9\pm0,2$ , y  $21,6\pm0,2$ , el patrón de difracción de rayos X de polvo se determina a una temperatura de 22 °C utilizando radiación de cobre-Kalpha1/2 que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm,
- 25 3. La forma de dosificación es un comprimido o gránulo dispersable, dicha forma de dosificación oral comprende al menos un primer relleno seleccionado del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, derivados de polivinilo farmacéuticamente aceptables, polialquilenglicos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de dos o más de ellas, preferiblemente sacarosa y/o manitol y/o povidona, en una cantidad del 5 al 55 % en peso,
- 30 4. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprende al menos 90 %, preferiblemente 95 % en peso, en cada caso relativo a la cantidad total de tosilato de sorafenib, del tosilato de sorafenib cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o de acuerdo con la reivindicación 3.
- 45 5. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprende como máximo el 5 % en peso, preferiblemente como máximo el 1 % en peso, en cada caso relativo al tosilato de sorafenib cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de acuerdo con la reivindicación 2, de un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta/° de  $4,3\pm0,2$ ,  $11,0\pm0,2$ ,  $14,8\pm0,2$ ,  $17,9\pm0,2$ ,  $19,3\pm0,2$ ,  $20,5\pm0,2$  y  $20,8\pm0,2$ ,  $21,5\pm0,2$ ,  $22,9\pm0,2$ ,  $24,5\pm0,2$ , el patrón de difracción de rayos X de polvo se determina a una temperatura de 22 °C utilizando radiación de cobre-Kalpha1/2 con una longitud de onda de 0,15419 nm, y/o de un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un espectro Raman que muestra picos máximos en desplazamiento Raman/cm<sup>-1</sup> valores de  $1688\pm5$ ,  $1612\pm5$ ,  $1601\pm5$ ,  $1325\pm5$ ,  $1310\pm5$ ,  $1268\pm5$ ,  $1212\pm5$ ,  $1163\pm5$ ,  $1117\pm5$ ,  $1033\pm5$ ,  $1011\pm5$ ,  $922\pm5$ ,  $863\pm5$ ,  $825\pm5$ ,  $803\pm5$ ,  $791\pm5$ ,  $751\pm5$ ,  $685\pm5$ ,  $639\pm5$ , el espectro Raman se determina utilizando un láser que tiene una longitud de onda de 532 nm, donde el tiempo de exposición de la muestra es de 2 s.
- 55 6. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende tosilato de sorafenib cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o de acuerdo con la reivindicación 3 en una cantidad de al menos 40 % en peso, preferiblemente de al menos 75 % en peso, preferiblemente de 80 a 90 % en peso, en cada caso en relación con el peso total de la forma de dosificación oral.
- 60 7. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3 a 6 siendo una forma de dosificación comprimida, preferiblemente un comprimido, más preferiblemente un comprimido de liberación inmediata.
- 65 8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende menos de 0,1 % en peso, preferiblemente menos de 0,001 % en peso de un tensoactivo.

5

9. Una forma de dosificación sólida oral envasada en la que dicha forma de dosificación sólida oral es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y se envasa en un material de envasado que tiene una velocidad de transmisión de vapor de humedad de al menos  $0,4 \text{ g m}^{-2} \text{ d}^{-1}$  según la norma DIN 53122-1, dicho material de envasado está hecho preferentemente de polietileno, polipropileno, polivinilidencloruro y/o polivinilcloruro.

10

10. Un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, dicho método comprende

15

a) proporcionar un tosilato de sorafenib cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o de acuerdo con la reivindicación 3;

b) mezclar el tosilato de sorafenib cristalino proporcionado en a) con al menos un excipiente;

c) prepara la forma de dosificación sólida oral en base a la mezcla obtenida en b).

20

11. La forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamíferos, dicho trastorno opcionalmente es carcinoma de células renales o carcinoma hepatocelular.

25

12. La forma de dosificación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la forma de dosificación oral debe ser administrada a pacientes en un país que tenga un área con un clima Af o un clima Am, preferiblemente un clima Af, de acuerdo con la clasificación climática Köppen-Geiger.

30

13. El uso de un tosilato de sorafenib cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y/o de acuerdo con la reivindicación 3 para la preparación de una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 11 a 12 que tengan una mayor velocidad de disolución después del envasado en una película de polietileno y se almacenen en la oscuridad a  $40^\circ\text{C}$  a una humedad relativa del 75 % durante un período de al menos 14 días, en comparación con una forma de dosificación sólida oral idénticamente envasada y almacenada que incluya, en lugar de dicho tosilato de sorafenib cristalino,

35

un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra picos máximos a valores 2 zeta/° de  $4,3\pm0,2$ ,  $11,0\pm0,2$ ,  $14,8\pm0,2$ ,  $17,9\pm0,2$ ,  $19,3\pm0,2$ ,  $20,5\pm0,2$  y  $20,8\pm0,2$ ,  $21,5\pm0,2$ ,  $22,9\pm0,2$ ,  $24,5\pm0,2$ , el patrón de difracción de rayos X de polvo se determina a una temperatura de  $22^\circ\text{C}$  utilizando radiación de cobre-Kalpha1/2 con una longitud de onda de  $0,15419 \text{ nm}$ , y/o de un tosilato de sorafenib cristalino **caracterizado por** un espectro Raman que muestra picos máximos en valores de desplazamiento Raman/cm<sup>-1</sup> de  $1688\pm5$ ,  $1612\pm5$ ,  $1601\pm5$ ,  $1325\pm5$ ,  $1310\pm5$ ,  $1268\pm5$ ,  $1212\pm5$ ,  $1163\pm5$ ,  $1117\pm5$ ,  $1033\pm5$ ,  $1011\pm5$ ,  $922\pm5$ ,  $863\pm5$ ,  $825\pm5$ ,  $803\pm5$ ,  $791\pm5$ ,  $751\pm5$ ,  $685\pm5$ ,  $639\pm5$ , el espectro Raman se determina utilizando un láser que tiene una longitud de onda de  $532 \text{ nm}$ , donde el tiempo de exposición de la muestra es de 2 s.

en donde la velocidad de disolución se determina utilizando un aparato USP 2 con una velocidad del agitador de 75 rpm, una temperatura de prueba de  $37^\circ\text{C}$  y como medio de disolución 900 ml de una solución de HCl 0,1 N con sulfato de dodecil sódico al 1 %.

# ES 2 949 817 T3

Figura 1

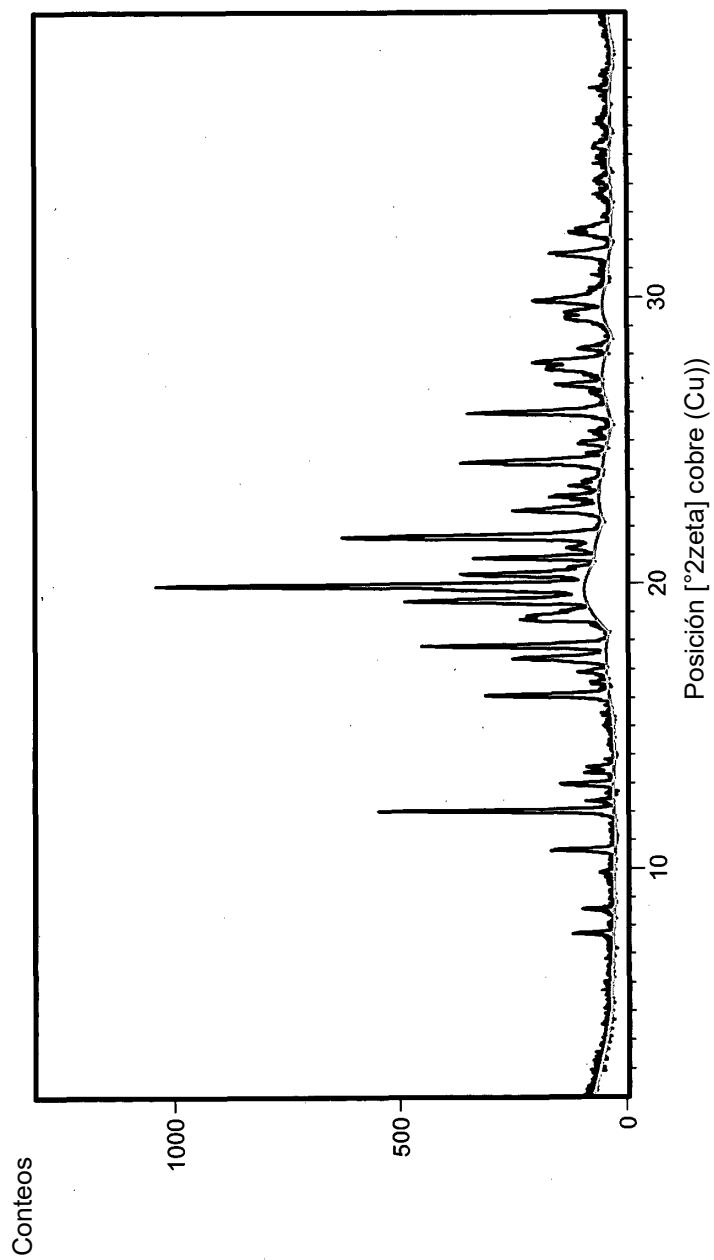
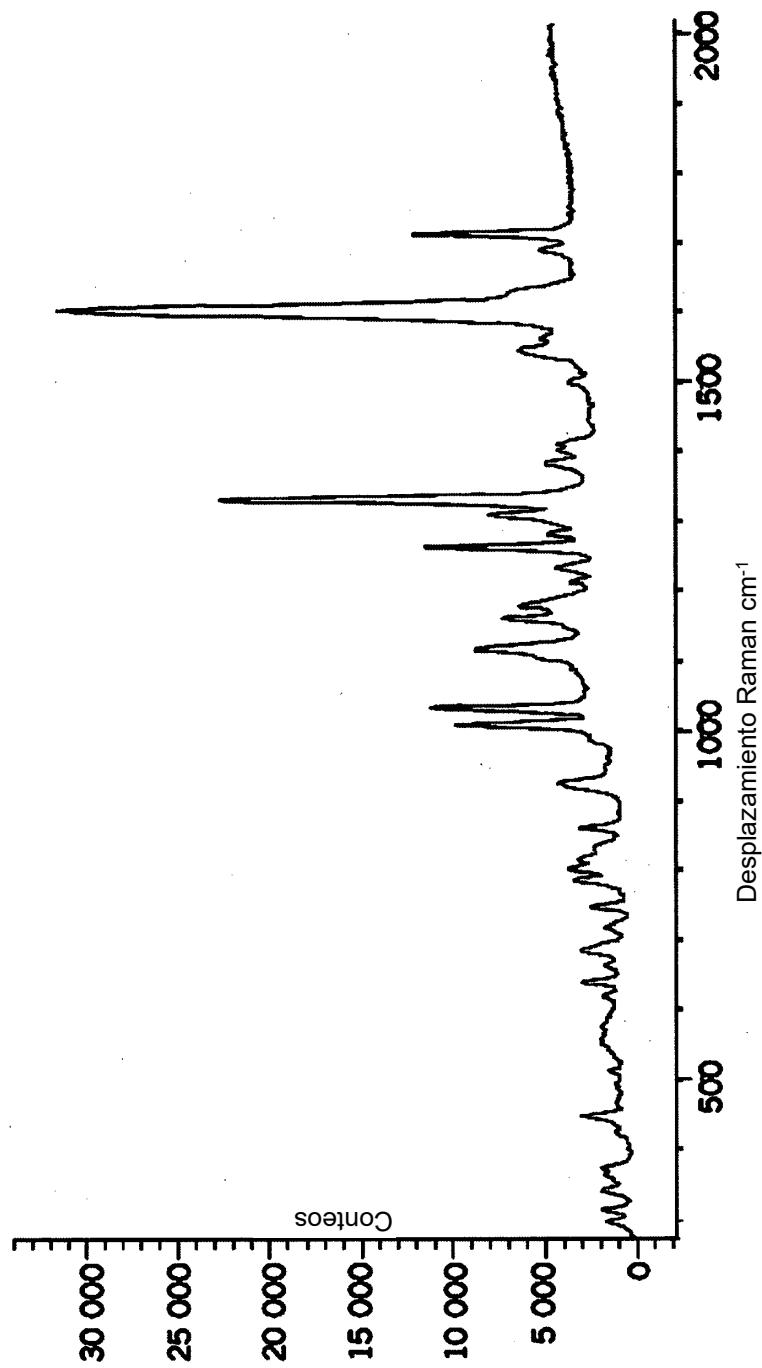


Figura 2



# ES 2 949 817 T3

Figura 3

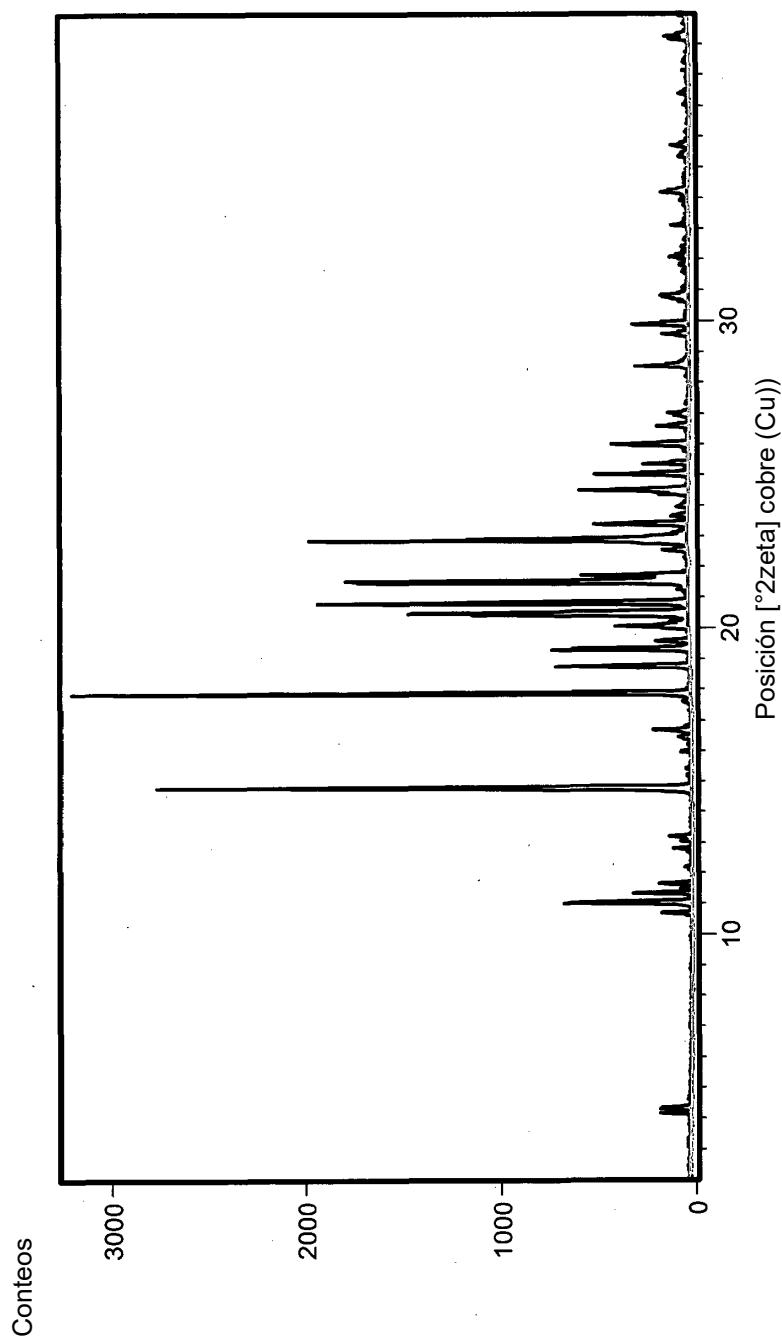


Figura 4

