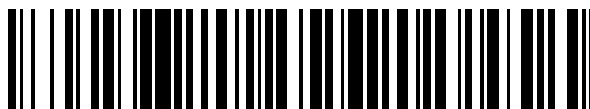


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 162**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015** **E 15160958 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 3072529**

54 Título: **Composición que comprende vemurafenib y HPMC-AS**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2017

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

LEHMANN, FRANK;
GUSERLE, RICHARD y
ALBRECHT, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 642 162 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 que comprende vemurafenib y HPMC-AS

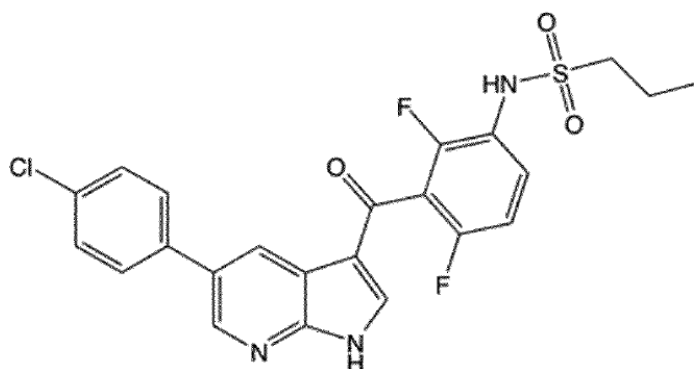
Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una premezcla que comprende vemurafenib, en particular clorhidrato de vemurafenib, y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa en una razón en peso específica y a formas de dosificación oral que comprenden dicha premezcla. Además, la invención se refiere a un procedimiento para producir dicha premezcla que comprende clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS y al correspondiente procedimiento de producción de una forma de dosificación oral que contiene la premezcla de la invención. Además, la invención se refiere a un método para tratar diferentes tipos de cáncer, tales como cáncer colorrectal, carcinoma de ovarios, cáncer de tiroides y melanoma maligno, en particular melanoma maligno, que comprende administrar la forma de dosificación que comprende la premezcla de la invención.

Antecedentes de la técnica

Vemurafenib es un principio farmacéutico activo que se notifica que es un inhibidor de B-Raf cinasa potente y selectivo. En particular, vemurafenib inhibe específicamente la mutación V600E de B-Raf, que se ha implicado en diversos tumores, por ejemplo cáncer colorrectal, carcinoma de ovarios, cáncer de tiroides y melanoma maligno. Se notifica que en melanomas malignos xenoinjertados B-Raf podía desactivarse por vemurafenib y podía lograrse una regresión del/de los tumores. Dicha mutación V600E mencionada en B-Raf se notifica que está presente en aproximadamente el 50% del melanoma maligno humano de manera que vemurafenib es eficaz para el genotipo.

En el contexto de esta invención, el término "vemurafenib" se refiere a {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico según la fórmula (1).



Fórmula (1)

Se notifica que la base de vemurafenib es un compuesto de BCS IV y prácticamente insoluble en disolventes acuosos y fisiológicos. Además, se notifica que la sal de HCl es más soluble.

El documento US 2012/148533 A1 se refiere a una terapia de combinación de {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un interferón para tratar a un paciente que padece un trastorno proliferativo, en particular un tumor sólido, por ejemplo, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides. En particular, la solicitud se refiere a una terapia de este tipo en el que el interferón es peginterferón alfa-2a y el trastorno es melanoma que contiene la mutación V600E de b-Raf.

El documento WO 2010/114928 A2 se refiere a dispersiones sólidas, complejos moleculares sólidos, sales y polimorfos cristalinos de vemurafenib. En particular, el documento WO 2010/114928 A2 se refiere a dispersiones sólidas que comprenden vemurafenib dispersado molecularmente dentro de una matriz de polímero de un polímero iónico. En esta dispersión sólida se considera que el agente activo está principalmente en forma amorfa.

La enseñanza del documento WO 2010/114928 se desarrolló adicionalmente en el documento WO 2011/057974 A1. Dicha solicitud da a conocer un método para fabricar una dispersión sólida que contiene vemurafenib amorfo y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, a continuación en el presente documento denominado HPMC-AS. Dicho método da como resultado una dispersión sólida en el que la dispersión sólida puede usarse posteriormente para preparar una forma de dosificación oral. Esta forma de dosificación oral se supone que es el producto comercial Zelboraf® (véase "Zelboraf, Vemurafenib assessment report", 15 de diciembre de 2011, recuperado de Internet: ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf). Zelboraf® es un comprimido que contiene entre

otros 240 mg de vemurafenib y 560 mg de HPMC-AS y se administra habitualmente a un paciente en un régimen de 960 mg de principio activo (cuatro comprimidos) dos veces al día.

Sin embargo, un comprimido que tiene un peso de aproximadamente 870 mg tendría un tamaño indeseablemente grande y, por tanto, sería difícil de tragar. En particular, las personas más ancianas podrían mostrar un escaso cumplimiento del paciente debido al tamaño del comprimido.

Además, el cumplimiento del paciente podría verse afectado negativamente por el alto número de comprimidos que han de tomarse cada día.

El artículo de Richard J. Bastin *et al.*, "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EE.UU., vol. 4, n.º 5, 19 de julio de 2000, páginas 427-435, se refiere a la selección de una forma de sal apropiada para una nueva entidad química.

El artículo de Navnit Shah *et al.*, "Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 102, n.º 3, 29 de marzo de 2013, páginas 967-981, trata de la mejora de la solubilidad del fármaco prácticamente insoluble vemurafenib convirtiéndolo en una dispersión amorfa-sólida usando un procedimiento de precipitación controlado por disolvente.

Por tanto, era un objetivo de la presente invención superar los problemas anteriores.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación, preferiblemente un comprimido, que contiene vemurafenib con propiedades de disolución similares o iguales a las de Zelboraf®, pero que tiene una carga de fármaco superior, de manera que la forma de dosificación sea, por tanto, de un tamaño más pequeño que Zelboraf® conduciendo potencialmente a un cumplimiento del paciente superior.

Adicional o alternativamente, debe proporcionarse una forma de dosificación que contiene vemurafenib con propiedades de disolución similares o iguales a las de Zelboraf® que pueda administrarse en un número más pequeño conduciendo también potencialmente a un mejor cumplimiento del paciente.

Otro objeto de la invención es evitar disolventes orgánicos en el procedimiento de producción. Las solicitudes de patente mencionadas anteriormente, WO 2010/114928 A2 y WO 2011/057974, usan ambas disolventes orgánicos en los procedimientos de formulación descritos. Sin embargo, se ha descrito extensamente que altas cantidades de disolventes orgánicos son perjudiciales para el medio ambiente y los empleados de las empresas de producción. Por tanto, los procedimientos que usan tales disolventes requieren mayores inversiones en medidas de protección y, por tanto, deben evitarse.

Sumario de la invención

Según la presente invención, los problemas técnicos mencionados anteriormente pueden solucionarse mediante una premezcla que comprende clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS, en la que vemurafenib y HPMC-AS están presentes en una razón en peso específica. La premezcla puede procesarse ventajosamente para dar formas de dosificación oral de un tamaño o número que van a administrarse de manera más cómoda para el paciente.

Por tanto, el objeto de la invención es una premezcla que comprende

- a) clorhidrato de vemurafenib y
- b) HPMC-AS,

en la que la razón en peso de vemurafenib, calculado como base libre, con respecto a HPMC-AS es de desde 1:1 hasta 2:1.

En el caso de que se mencione el peso de clorhidrato de vemurafenib en la presente invención, se refiere al peso de vemurafenib en forma de la base libre. Por tanto, por ejemplo, 100 mg de clorhidrato de vemurafenib corresponden a 93,1 mg de vemurafenib en forma de la base libre.

Un objeto adicional de la presente invención es una forma de dosificación oral que comprende la premezcla de la invención y opcionalmente además excipiente(s) farmacéutico(s).

Otro objeto de la presente invención es un método de preparación de la premezcla según la invención que comprende las etapas de

- (i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,
- (ii) moler la mezcla de la etapa (i) y
- (iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii).

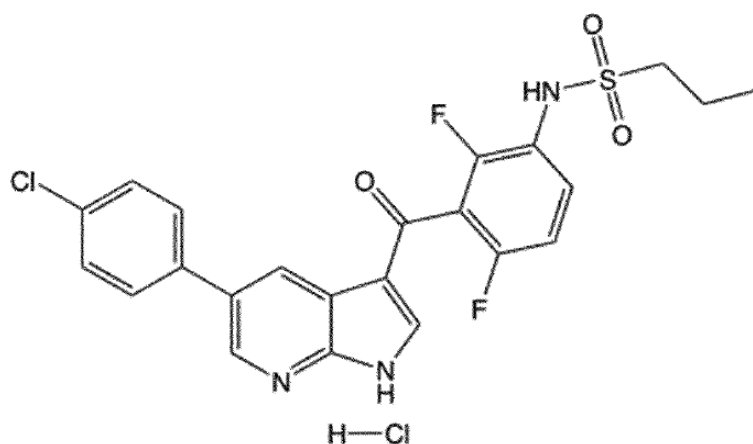
Además, el objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral que comprende las etapas de

- (i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,
 - (ii) moler la mezcla de la etapa (i),
 - 5 (iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii),
 - (iv) añadir opcionalmente excipiente(s) adicional(es) a la mezcla de la etapa (ii) o la etapa (iii),
 - (v) granular opcionalmente la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) y
 - (vi) procesar la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) para dar una forma de dosificación oral.
- 10 Los objetos ilustrados adicionalmente de la presente invención son soluciones alternativas a los problemas explicados anteriormente de manera resumida.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una premezcla que comprende clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS en la que los componentes están presentes en una razón en peso específica.

- 15 “Clorhidrato de vemurafenib” tal como se usa en la presente solicitud se representa mediante la siguiente fórmula (1a)



Fórmula (1a)

- 20 Se prefiere particularmente clorhidrato de vemurafenib según la fórmula (1a). Alternativamente, clorhidrato de vemurafenib puede referirse a solvatos, hidratos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En una realización particularmente preferida la premezcla de la presente invención así como la forma de dosificación oral de la presente invención comprenden clorhidrato de vemurafenib como único agente farmacéuticamente activo.

- 25 En una realización alternativa la composición de la presente invención así como la forma de dosificación oral de la presente invención pueden comprender vemurafenib en combinación con agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es).

La premezcla de la presente invención contiene preferiblemente clorhidrato de vemurafenib en forma no cristalina.

- 30 El término “no cristalina” puede usarse en el contexto de esta invención para designar un compuesto en el que los componentes (átomos, iones o moléculas) no presentan una disposición periódica a lo largo de un gran intervalo (=orden de intervalo largo) que el conocido habitualmente de sustancias cristalinas. En consecuencia, en contraste con las sustancias cristalinas, la difracción de rayos X realizada sobre sustancias no cristalinas no revela interferencias claramente definidas para las mismas, sino sólo normalmente unas pocas interferencias difusas con ángulos de difracción pequeños.

- 35 En una realización preferida, clorhidrato de vemurafenib no cristalino se refiere a clorhidrato de vemurafenib amorfo. El término “amorfo” se usa en el contexto de esta invención para designar el estado de sustancias sólidas en las que los componentes (átomos, iones o moléculas, es decir en el caso de clorhidrato de vemurafenib amorfo las

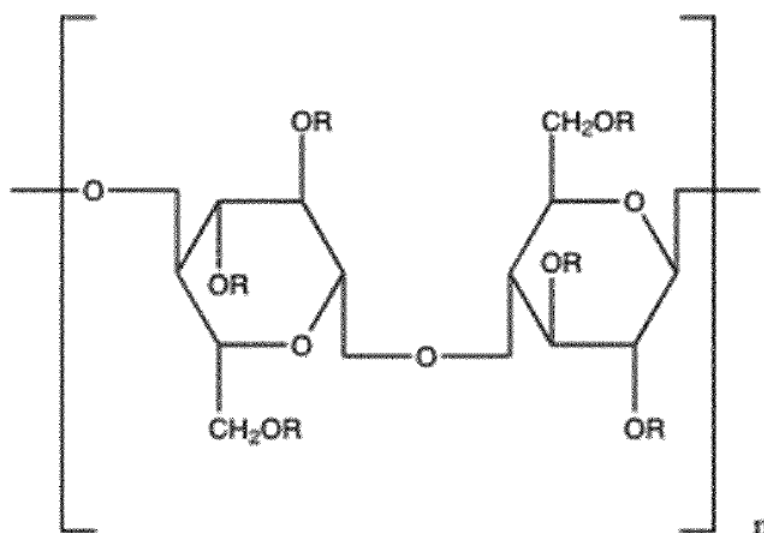
moléculas correspondientes) no presentan ninguna disposición periódica a lo largo de un gran intervalo (=orden de intervalo largo). En sustancias amorfas, los componentes no están dispuestos habitualmente de un modo totalmente desordenado y completamente al azar, sino más bien se distribuyen de modo que puede observarse una determinada regularidad y similitud al estado cristalino con respecto a la distancia desde y la orientación hacia sus vecinos más cercanos (=orden de intervalo corto). En consecuencia, las sustancias amorfas presentan preferiblemente un orden de intervalo corto, pero no un orden de intervalo largo. En contraposición a cristales anisotrópicos, las sustancias amorfas sólidas son isotrópicas. Las sustancias amorfas pueden distinguirse experimentalmente de las sustancias cristalinas por medio de difracción de rayos X, en donde las sustancias amorfas no revelan interferencias claramente definidas tal como se mencionó anteriormente.

En el contexto de esta invención, la expresión "clorhidrato de vemurafenib amorfo" se refiere preferiblemente a una sustancia que consiste en clorhidrato de vemurafenib amorfo. Alternativamente, el "clorhidrato de vemurafenib" puede contener también pequeñas cantidades de componentes de clorhidrato de vemurafenib cristalino, siempre que no puedan detectarse interferencias definidas en la difracción de rayos X. Se prefiere una mezcla que contiene del 85 al 99,99% en peso de clorhidrato de vemurafenib amorfo y del 0,01 al 15% de clorhidrato de vemurafenib cristalino, más preferiblemente del 95 al 99,9% en peso de clorhidrato de vemurafenib amorfo y del 0,1 al 5% de clorhidrato de vemurafenib cristalino. En una realización particularmente preferida, el clorhidrato de vemurafenib amorfo no contiene clorhidrato de vemurafenib cristalino en absoluto. La proporción cristalina se determina por medio de difracción de rayos X cuantitativa según el método de Hermans y Weidinger, en el que puede añadirse polvo de porcelana como referencia.

En una realización preferida de la invención, la premezcla puede contener preferiblemente clorhidrato de vemurafenib en una cantidad de desde 250 hasta 550 mg, preferiblemente de 280 a 480 mg, más preferiblemente de 340 a 420 mg. Tal como se indicó anteriormente, 100 mg de clorhidrato de vemurafenib corresponden a 93,2 mg de vemurafenib como base libre de manera que los valores anteriores del clorhidrato de vemurafenib pueden transferirse a los valores correspondientes de vemurafenib como base libre.

En una realización preferida la premezcla de la invención puede tener un tamaño de partícula de 0,1 a 100 μm , preferiblemente de 1 a 75 μm , más preferiblemente de 2 a 50 μm , especialmente de 5 a 40 μm . El tamaño de partícula puede determinarse por medio del microscopio "Leica DM2500P", en el que la premezcla se dispersó en aceite Halocarbon 700. Cuando se determina el tamaño de partícula mediante microscopio, se mide la "dimensión más larga" de la partícula.

Un componente adicional en la premezcla es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, que se denomina HPMC-AS. Se notifica que HPMC-AS es un derivado parcialmente esterificado de HPMC y tiene la siguiente estructura química representada por la fórmula (II),



Fórmula (II),

en la que R se selecciona de H, CH₃, CH₂CH(CH₃)OH, COCH₃, COCH₂CH₂COOH, CH₂CH(CH₃)OCOCH₃ y CH₂CH(CH₃)OCOCH₂CH₂COOH.

En una realización preferida, HPMC-AS puede contener grupos acetilo de desde el 2 hasta el 16%, más preferiblemente desde el 4 hasta el 14%, en particular desde el 5 hasta el 13%. En una realización preferida HPMC-AS puede contener grupos succinilo de desde el 4 hasta el 28%, más preferiblemente desde el 5 hasta el 20%, en particular desde el 6 hasta el 17%.

La razón de sustitución de acetilo con respecto a succinóilo puede ser de desde 8:15 hasta 13:5. Se prefiere particularmente que la razón de sustitución de acetilo con respecto a succinóilo pueda ser de desde 11:7 hasta 13:5.

En una realización preferida, HPMC-AS puede tener un peso molecular promedio en peso que oscila entre 5.000 y 300.000 g/mol, preferiblemente entre 8.000 y 150.000 g/mol, más preferiblemente entre 10.000 y 100.000 g/mol. Además, una disolución al 2% p/p de HPMC-AS en agua a pH 7,0 puede tener preferiblemente una viscosidad de más de 2 mPas, más preferiblemente de más de 5 mPas, particularmente más de 8 mPas y hasta 850 mPas cuando se mide a 25°C. La viscosidad puede determinarse según la Farm. Eur. 6.0, capítulo 2.2.10. En la definición anterior, el término "disolución" puede referirse también a una disolución parcial (en el caso de que el polímero no se disuelva completamente en la disolución). El peso molecular promedio en peso puede determinarse preferiblemente mediante electroforesis en gel. En una realización preferida, la premezcla de la presente invención puede comprender preferiblemente del 33 al 50% en peso, más preferiblemente del 35 al 47% en peso y más preferiblemente del 37 al 45% en peso de HPMC-AS, basándose en el peso total de la premezcla.

En la presente invención, el HPMC-AS puede considerarse preferiblemente como un polímero hidrófilo debido a sus grupos hidrófilos, tales como grupos hidroxilo y carboxilo. En una realización preferida, el HPMC-AS puede potenciar la solubilidad del clorhidrato de vemurafenib. Por tanto, en la presente premezcla puede considerarse el HPMS-AS como un agente de hidrofiliación.

La composición de la presente invención puede tener preferiblemente una razón en peso de vemurafenib como base libre con respecto a HPMC-AS de 1:1 a 2:1, preferiblemente de 1,01:1 a 1,4:1, más preferiblemente de 1,02:1 a 1,25:1, lo más preferiblemente de 1,03:1 a 1,15:1.

Resultó que con la razón anterior puede garantizarse particularmente que la cantidad completa de clorhidrato de vemurafenib permanece en un estado no cristalino y no vuelve a convertirse en una sustancia cristalina.

En una realización preferida, la premezcla de la presente invención puede comprender preferiblemente las siguientes cantidades de componentes:

de 240 mg a 550 mg de clorhidrato de vemurafenib, y de 110 a 510 mg de HPMC-AS, preferiblemente de 125 a 445 mg de HPMC-AS.

La premezcla de la presente invención puede aplicarse en forma de una forma de dosificación oral, en particular en forma de una forma de dosificación oral sólida. Por tanto, otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación oral sólida que comprende la premezcla según la presente invención.

En una realización preferida, la presente forma de dosificación oral puede comprender preferiblemente excipiente(s) farmacéutico(s) adicional(es).

Los excipientes farmacéuticos son excipientes con los que el experto en la técnica está familiarizado, tales como los que se describen en la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) y/o en la Farmacopea estadounidense (USP).

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación oral puede comprender además uno o más excipientes(s) seleccionados de tensioactivos (c), cargas (d), aglutinantes (e), disgregantes (f), lubricantes (g) y deslizantes (h).

Los tensioactivos (c) pueden considerarse sustancias que disminuyen la tensión interfacial entre dos fases, permitiendo o soportando por tanto la formación de dispersiones o funcionando como un solubilizador. Tensioactivos comunes son alquilsulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de alquiltrimetilamonio, etoxilatos de alcohol y similares. Pueden usarse tensioactivos en una cantidad del 0 al 2% en peso, preferiblemente del 0,1 al 1,5% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Se prefiere particularmente que la forma de dosificación oral de la presente invención no contenga un tensioactivo.

Pueden usarse cargas (d) o diluyentes para aumentar el volumen aparente y peso de un fármaco de baja dosis hasta un límite en el que puede formarse una forma de dosificación farmacéutica. Las cargas deben satisfacer varios requisitos, tales como ser químicamente inertes, no higroscópicas, biocompatibles, fácilmente procesables y presentar buenas propiedades biofarmacéuticas. Ejemplos de cargas son lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato de calcio, celulosa y otros. Pueden usarse cargas en una cantidad del 0 al 25% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación.

Se prefiere particularmente que la forma de dosificación oral de la presente invención no contenga una carga.

Pueden añadirse aglutinantes (e) a la formulación farmacéutica con el fin de garantizar que puedan formarse formas de dosificación oral, preferiblemente comprimidos, con la resistencia mecánica requerida. El aglutinante puede ser, por ejemplo, polivinilpirrolidona o derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,2 al 8% en peso, más preferiblemente del 0,4 al 5% en peso, basándose en el peso total de la formulación farmacéutica.

- Los disgregantes (f) son compuestos que potencian la capacidad de la forma de dosificación, preferiblemente la capacidad del comprimido para romperse en fragmentos más pequeños cuando se pone en contacto con un líquido, preferiblemente agua. Disgregantes preferidos son carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato de sodio (por ejemplo Explotab®), polisacárido que se hincha, por ejemplo polisacárido de soja, carragenanos, agar, pectina, almidón y derivados de los mismos o proteína, por ejemplo formaldehído-caseína, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Se prefieren más carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona). Pueden usarse disgregantes en una cantidad del 0 al 15% en peso, preferiblemente del 1 al 12% en peso, más preferiblemente del 2,5 al 8% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación.
- La función de los lubricantes (g) se notifica para garantizar que la formación y eyección de comprimidos pueda producirse con baja fricción entre el sólido y la pared del troquel. Además, los lubricantes pueden aumentar generalmente la fluidez del polvo. El lubricante es preferiblemente un estearato o ácido graso, más preferiblemente un estearato de metal alcalinotérreo, tal como estearato de magnesio. El lubricante está presente adecuadamente en una cantidad del 0 al 2% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 al 1,0% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación.
- También pueden usarse deslizantes (h) para mejorar la fluidez. Tradicionalmente, se usó talco como deslizante, pero actualmente se reemplaza casi completamente por sílice coloidal (por ejemplo Aerosil®). Preferiblemente, el deslizante puede estar presente en una cantidad del 0 al 3% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 2,5% en peso, en particular del 0,25 al 2,0% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación.
- Se encuentra en la naturaleza de los excipientes farmacéuticos que algunas veces puedan realizar más de una función en una formulación farmacéutica. En este sentido se indica generalmente que debido a la naturaleza de los excipientes farmacéuticos no puede excluirse que un determinado compuesto cumpla los requisitos de más de uno de los componentes (c) a (h). Sin embargo, con el fin de permitir una distinción inequívoca, se prefiere en la presente solicitud que el mismo compuesto farmacéutico pueda sólo funcionar como uno de los compuestos (c) a (h). Por ejemplo, si la celulosa microcristalina funciona como carga (d), no puede funcionar adicionalmente como disgregante (f), aun cuando la celulosa microcristalina también presente un determinado efecto disgregante.
- La forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender preferiblemente
- del 40 al 65% en peso de clorhidrato de vemurafenib, preferiblemente del 43 al 62% en peso de clorhidrato de vemurafenib,
- del 30 al 45% en peso de HPMC-AS, preferiblemente de 32 al 42% en peso de HPMC-AS,
- del 0 al 2% en peso de tensioactivo, preferiblemente del 0,1 al 1,5% en peso de tensioactivo,
- del 0 al 25% en peso de carga, preferiblemente del 1 al 20% en peso de carga,
- del 0 al 10% en peso de aglutinante, preferiblemente del 0,2 al 8% en peso de aglutinante,
- del 0 al 15% en peso de disgregante, preferiblemente del 1 al 12% en peso de disgregante,
- del 0 al 2% en peso de lubricante, preferiblemente del 0,1 al 1,0% en peso de lubricante y
- del 0 al 3% en peso de deslizante, preferiblemente del 0,1 al 2,5% en peso de deslizante,
- basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.
- En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación de la presente invención puede comprender preferiblemente clorhidrato de vemurafenib en una cantidad de desde 240 hasta 550 mg.
- En una realización más preferida, la forma de dosificación de la presente invención puede comprender preferiblemente clorhidrato de vemurafenib en una cantidad de desde 240 hasta 270 mg, incluso más preferiblemente de 255 a 265 mg, en particular 258 mg. Las cantidades se refieren a la sal de vemurafenib pero no a las cantidades de base libre.
- En una realización alternativa más preferida, la forma de dosificación de la presente invención puede comprender preferiblemente clorhidrato de vemurafenib en una cantidad de 500 a 550 mg, incluso más preferiblemente de 510 a 530 mg, en particular aproximadamente 516 mg. Las cantidades se refieren a la sal de vemurafenib pero no a las cantidades de base libre.
- En una realización preferida, el peso total de la forma de dosificación es de desde 400 hasta 700 mg, preferiblemente desde 450 hasta 650 mg, en particular cuando están contenidos de 240 a 270 mg de clorhidrato de vemurafenib en la forma de dosificación. En una realización alternativa preferida, el peso total de la forma de dosificación es de desde 800 hasta 1400 mg, preferiblemente desde 900 hasta 1300 mg, en particular cuando están contenidos de 500 a 550 mg de clorhidrato de vemurafenib en la forma de dosificación.

En todavía una realización adicional de la presente invención, la forma de dosificación oral puede ser una forma de dosificación oral sólida, preferiblemente una cápsula o un comprimido, más preferiblemente un comprimido, en particular para uso peroral. Alternativamente, la forma de dosificación oral sólida puede cargarse como polvo o granulado en dispositivos como sobres o sobres de suspensión oral (*stick-packs*).

- 5 La presente invención se refiere además a un método para producir una premezcla según la invención. Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención es un método para preparar una premezcla que comprende clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS, en el que la razón en peso de vemurafenib como base libre con respecto a HPMC-AS es de desde 1:1 hasta 2:1 que comprende las etapas de

(i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,

- 10 (ii) moler la mezcla de la etapa (i) y

(iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii).

Generalmente, las observaciones realizadas anteriormente para clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS también pueden aplicarse al método de la presente invención.

- 15 En la etapa (i) se proporcionan clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS. Preferiblemente, puede proporcionarse clorhidrato de vemurafenib en forma cristalina. Además, puede proporcionarse clorhidrato de vemurafenib en forma micronizada. La etapa de micronización puede llevarse a cabo preferiblemente moliendo, tal como en un molino de chorro de aire. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio D_{50} de vemurafenib es de desde 1 hasta 25 μm , preferiblemente desde 2 hasta 15 μm y puede determinarse tal como se describió anteriormente. Opcionalmente, pueden combinarse clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS con el fin de proporcionar una composición que tiene una distribución homogénea de clorhidrato de vemurafenib dentro de la combinación resultante que comprende clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS. La combinación puede llevarse a cabo con dispositivos de mezclado convencionales, por ejemplo en una mezcladora de caída libre como Turbula® T10B (Bachofen AG, Suiza). La combinación puede llevarse a cabo, por ejemplo, durante de 1 minuto a 30 minutos, preferiblemente durante de 2 minutos a menos de 10 minutos.

- 25 En la etapa (ii) la molienda de la mezcla de la etapa (i) puede realizarse preferiblemente en aparatos de molienda convencionales, tal como en un molino de bolas, molino de chorro de aire, molino de púas, molino clasificador, molino batidor de martillos cruzados, molino batidor de discos, molinillo de mortero o un molino de rotor. Se usa preferiblemente un molino de bolas.

- 30 El tiempo de molienda es preferiblemente de 5 minutos a 6 horas, preferiblemente de 10 minutos a 4 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 2 horas.

En una realización preferida, las condiciones de molienda en la etapa (ii) pueden seleccionarse preferiblemente de tal manera que el clorhidrato de vemurafenib esté en una forma no cristalina, es decir, que el XRD de las mezclas molidas no revele ningún patrón de interferencia claramente definido de clorhidrato de vemurafenib, sino como máximo únicamente unas pocas interferencias difusas con ángulos de difracción pequeños.

- 35 Se prefiere que la etapa opcional (iii) de tamizar la mezcla de la etapa (ii) pueda llevarse a cabo con un tamiz que tiene un tamaño de malla de 25 a 1000 μm , preferiblemente de 50 a 800 μm , especialmente de 100 a 600 μm .

Además, el objeto de la presente invención se refiere a un método para preparar la forma de dosificación oral de la invención que comprende las etapas de:

(i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,

- 40 (ii) moler la mezcla de la etapa (i),

(iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii),

(iv) añadir opcionalmente excipiente(s) adicional(es) a la mezcla de la etapa (ii) o la etapa (iii),

(v) granular opcionalmente la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) y

- 45 (vi) procesar la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) para dar una forma de dosificación oral.

En las etapas (i) a (iii) se proporciona una premezcla según la presente invención, es decir, todas las etapas del procedimiento anterior (i), (ii) y (iii) que conducen a la presente premezcla también se aplican al procedimiento para preparar la presente forma de dosificación oral.

- 50 En la etapa (iv) pueden añadirse opcionalmente excipiente(s) adicional(es) y/o agente farmacéuticamente activo adicional a la mezcla de la etapa (ii) o la etapa (iii). Durante o tras la adición de los excipientes opcionales y/o agente

farmacéuticamente activo adicional, la mezcla resultante puede combinarse preferiblemente. La combinación puede llevarse a cabo con los dispositivos de mezclados convencionales tal como se describió anteriormente. Los excipientes pueden seleccionarse preferiblemente de los excipientes (c) a (h) tal como se describió anteriormente.

En la etapa (v) la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) puede granularse opcionalmente.

- 5 “Granular” se entiende generalmente que significa la formación de material agregado relativamente grueso o granular como polvo ensamblando y/o agregando partículas de polvo más finas (formación de aglomerados o granulación por acumulación) y/o la formación de gránulos más finos deshaciendo agregados más gruesos (disgregación o granulación por descomposición).

Granulación puede significar de manera convencional granulación en húmedo o en seco.

- 10 La granulación en seco, que se prefiere, se lleva a cabo generalmente usando presión o temperatura. En una realización preferida de la invención, la granulación de la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) puede realizarse, por ejemplo, mediante “precompresión” usando una prensa rotatoria grande de gran potencia y deshaciendo las masas precomprimidas para dar granulados con un molino de martillos o mediante compactación con rodillos usando, por ejemplo, compactadores de rodillos de Powtec o Alexanderwerk. Los granulados se criban entonces opcionalmente.

- 15 En la etapa (vi) la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) pueden procesarse para dar una forma de dosificación oral sólida. El procesamiento de la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) para dar una forma de dosificación oral sólida puede comprender preferiblemente cargar dicha mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o dichos granulados de la etapa (v) para dar cápsulas, preferiblemente cápsulas de gelatina dura.

- 20 Más preferido, el procesamiento de la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) para dar comprimidos puede llevarse a cabo comprimiendo dicha formulación en una prensa rotatoria, por ejemplo, en una prensa Fette® (Fette GmbH, Alemania) o una Riva® piccola (Riva, Argentina). La fuerza de compresión principal puede oscilar entre 1 y 50 kN, preferiblemente entre 3 y 40 kN. Los comprimidos resultantes pueden tener una dureza de 30 a 400 N, más preferido de 50 a 250 N, de manera particularmente preferible de 30 a 180 N, más preferiblemente de 40 a 150 N, en los que la dureza puede medirse según la Farm. Eur. 6.0, capítulo 2.9.8. Para la carga opcional de la formulación en cápsulas, pueden usarse sistemas de dosificación dependientes (por ejemplo un tornillo sin fin) o preferiblemente sistemas de dosificación independientes (por ejemplo MG2, Matic (IMA)).

- 30 Además, la forma de dosificación, preferiblemente el comprimido, de la invención tiene preferiblemente una uniformidad de contenido, es decir, un contenido de agente(s) activo(s) que se encuentra dentro de la concentración del 90 al 110%, preferiblemente del 95 al 105%, especialmente preferido de desde el 98 hasta el 102% del contenido promedio del/de los agente(s) activo(s). La “uniformidad de contenido” se determina con una prueba según la Farm. Eur., 6.0, capítulo 2.9.6. Según esa prueba, el contenido del agente activo de cada comprimido individual de entre 20 comprimidos debe encontrarse entre el 90 y el 110%, preferiblemente entre el 95 y el 105%, especialmente entre el 98 y el 102% del contenido promedio del/de los agente(s) activo(s). Por tanto, el contenido de los fármacos activos en cada comprimido de la invención difiere del contenido promedio del agente activo en como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 5% y especialmente como máximo el 2%.

- 40 Además, el comprimido resultante tiene preferiblemente una friabilidad de menos del 5%, de manera particularmente preferible menos del 2%, especialmente menos del 1%. La friabilidad se determina según la Farm. Eur., 6.0, capítulo 2.9.7. La friabilidad de los comprimidos se refiere generalmente a comprimidos sin recubrimiento.

La forma de dosificación oral de la invención puede ser un comprimido peroral que puede tragarse sin masticar. El comprimido puede estar preferiblemente recubierto con película.

- 45 Generalmente, pueden emplearse recubrimientos de película que no afectan a la liberación del/de los agente(s) activo(s) y recubrimientos de película que afectan a la liberación del/de los agente(s) activo(s) con los comprimidos según invención. Los recubrimientos de película que no afectan a la liberación del/de los agente(s) activo(s) se prefieren.

- 50 Los ejemplos preferidos de recubrimientos de película que no afectan a la liberación del principio activo pueden ser los que incluyen poli(met)acrilato, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de los mismos. Estos polímeros pueden tener un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol.

- 55 En una realización alternativa preferida, el recubrimiento de película puede afectar a la liberación del principio activo. Los ejemplos de recubrimientos de película que afectan a la liberación del agente activo son recubrimientos de película resistentes a los jugos gástricos y recubrimientos retardantes. En una realización preferida, la película puede tener un espesor de 2 μm a 150 μm , preferiblemente de desde 10 hasta 100 μm , más preferiblemente de desde 20 hasta 60 μm .

En una realización preferida, la forma de dosificación de la invención es para liberación modificada. En ese caso, el perfil de liberación de la formulación farmacéutica, preferiblemente del comprimido, según el método de la USP (aparato 2; paleta, 900 ml de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB) al 1% en tampón fosfato 50 mmol/l a pH 6,8 y 37°C, 100 rpm) tras 2 horas indica una liberación de contenido del 0 al 90%, preferiblemente del 10 al 80%, además preferiblemente del 15 al 75%, más preferiblemente del 20 al 50% y particularmente del 25 al 40%.

En una realización más preferida de la invención, la forma de dosificación es para liberación inmediata. En ese caso, el perfil de liberación de la formulación farmacéutica, preferiblemente del comprimido, según el método de la USP (aparato 2; paleta, 900 ml de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB) al 1% en tampón fosfato 50 mmol/l a pH 6,8 y 37°C, 100 rpm) tras 15 minutos indica una liberación de contenido de al menos el 70%, preferiblemente de al menos el 80%, especialmente de desde el 85 hasta el 99%.

Además, la invención se refiere a una premezcla según la invención o a la forma de dosificación según la invención para su uso en el tratamiento de cáncer, preferiblemente cáncer colorrectal, carcinoma de ovarios, cáncer de tiroides y/o melanoma maligno. Para la composición farmacéutica usada en el tratamiento mencionado anteriormente, se aplica lo mismo que a la premezcla y la forma de dosificación oral tal como se describió anteriormente en el texto.

Parte experimental

Métodos analíticos:

Se examinaron las muestras mediante difracción de polvo de rayos X.

Difracción de polvo de rayos X

Se realizaron las mediciones tal como sigue a continuación: Se midieron las muestras en un difractómetro de rayos X de polvo D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte de muestra de PMMA que rota a 20 rpm durante la medición (geometría de Bragg-Brentano). Se resumen a continuación condiciones adicionales para las mediciones. Se analizaron los datos sin procesar con el programa EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania).

Detector:	Vantec-1 3°2θ
Radiación:	Cu Kα (1,5418 Å)
Monocromador:	Ninguno
Segundo filtro β:	Ni 0,1 mm
Ángulo inicial:	2°
Ángulo final:	55°
Tiempo de medición:	11 min
Eta:	0,016° 2θ

Solubilidad:

El medio para determinar la solubilidad es una disolución de KH₂PO₄ 50 mM acuosa complementada con succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000 al 2,0% (v/v) (TPGS) a pH 6,5.

Se usó el siguiente procedimiento:

A 23°C, se volcó la muestra en un vial de vidrio y se añadió 1 ml del medio anterior. Se agitó el vial 15 s en un instrumento Reax, se filtró la muestra a través de un filtro de PTFE y se analizó la disolución espontánea mediante HPLC/UV.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Se molieron 500 mg de clorhidrato de vemurafenib cristalino y 465,3 mg de HPMC-AS en un instrumento "Fritsch pulverisette" durante 1 hora a 400 rpm con 10 bolas que tenían cada una un diámetro de 10 mm.

Ejemplo 2:

Se molieron 500 mg de clorhidrato de vemurafenib cristalino y 232,73 mg de HPMC-AS en un instrumento "Fritsch pulverisette" durante 1 hora a 400 rpm con 10 bolas que tenían cada una un diámetro de 10 mm.

Ejemplo de referencia 1:

Se preparó una dispersión sólida que comprendía base libre de vemurafenib y HPMC-AS en una razón en peso de 3:7 según los ejemplos 1 a 5 del documento WO 2011/057974.

Ejemplo de referencia 2:

- 5 Se preparó una dispersión sólida que comprendía base libre de vemurafenib y HPMC-AS en una razón en peso de 1:1 según los ejemplos 1 a 5 del documento WO 2011/057974.

Ejemplo de referencia 3:

Se molieron 500 mg de base libre de vemurafenib cristalino y 500 mg de HPMC-AS en un instrumento "Fritsch pulverisette" durante 1 hora a 400 rpm con 10 bolas que tenían cada una un diámetro de 10 mm.

Resultados

- 10 La solubilidad de las muestras se determinó según el procedimiento tal como se mencionó anteriormente. Los resultados se especifican en la tabla A.

Tabla A

Muestra	peso de la muestra [mg]	disolvente [μ l]	solubilidad [mg/ml]
Ejemplo 1	14,54	1000	2,864
Ejemplo 2	11,05	1000	2,914
Ejemplo de referencia 1	23,24	1000	1,611
Ejemplo de referencia 2	14,00	1000	0,137
Ejemplo de referencia 3	14,33	1000	0,210

- 15 Tal como puede observarse, la solubilidad de los presentes ejemplos es significativamente mayor especialmente en comparación con los ejemplos de referencia 2 y 3. Además, en comparación con el ejemplo de referencia 1, se usa una cantidad proporcionalmente pequeña de HPMC-AS con respecto al agente activo y, no obstante, se logró una mayor solubilidad de la presente premezcla. En vista de lo mencionado anteriormente, la presente premezcla permite formular una forma de dosificación que tiene una mayor carga de fármaco o, alternativamente, una forma de dosificación con el mismo contenido de agente activo pero que es significativamente más pequeña de tamaño.

- 20 Además, la difracción de polvo de rayos X se realizó para el ejemplo 1 y el ejemplo 2. Tal como puede observarse a partir de las figuras 1 y 2, los difractogramas de polvo de rayos X correspondientes no muestran ninguna interferencia definida. Por tanto, en la premezcla presente, está presente vemurafenib en forma amorfa.

En el ejemplo de referencia 3, no pudo obtenerse vemurafenib amorfo. En su lugar, la difracción de polvo de rayos X mostró interferencias definidas de vemurafenib cristalino. En otras palabras, no es posible aumentar la carga de fármaco reduciendo simplemente la cantidad de HPMC-AS.

- 25 En la presente invención, se encontró inesperadamente que el cambio de la base libre a las sales clorhídricas aumenta las propiedades no cristalinas. Tal hallazgo es particularmente inesperado puesto que las sales tienen a menudo mejores propiedades de cristalización que la sal libre.

REIVINDICACIONES

1. Premezcla que comprende
 - a) clorhidrato de vemurafenib, y
 - b) HMPC-AS,
- 5 en la que la razón en peso de vemurafenib como base libre con respecto a HMPC-AS es de desde 1:1 hasta 2:1.
2. Premezcla según la reivindicación 1, en la que el clorhidrato de vemurafenib está presente en una forma no cristalina.
3. Premezcla según la reivindicación 1 ó 2, en la que la premezcla tiene un tamaño de partícula promedio D₅₀ de 1 a 50 µm.
- 10 4. Forma de dosificación oral que comprende la premezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Forma de dosificación oral según la reivindicación 4, en la que la forma de dosificación comprende
 - del 40 al 65% en peso de clorhidrato de vemurafenib,
 - del 30 al 45% en peso de HPMC-AS,
 - 15 del 0 al 2% en peso de tensioactivo,
 - del 0 al 10% en peso de aglutinante,
 - del 0 al 15% en peso de disgregante,
 - del 0 al 2% en peso de lubricante y
 - del 0 al 3% en peso de deslizante,
- 20 basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.
6. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en la que la forma de dosificación comprende de 250 mg a 270 mg o de 500 mg a 540 mg de clorhidrato de vemurafenib.
7. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que la forma de dosificación tiene un peso total de desde 400 mg hasta 700 mg o desde 800 mg hasta 1400 mg.
- 25 8. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que la liberación de contenido de la forma de dosificación tras 15 minutos es del 70% al 100% determinada mediante el método de la USP (aparato 2; paleta, 900 ml de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB) al 1% en tampón fosfato 50 mmol/l a pH 6,8 y 37°C, 100 rpm).
9. Método para preparar la premezcla según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de
- 30 (i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,
- (ii) moler la mezcla de la etapa (i) y
- (iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii)
10. Método según la reivindicación 9, en el que las condiciones de molienda en la etapa (ii) se seleccionan de manera que el clorhidrato de vemurafenib se obtiene tras la molienda en una forma no cristalina.
- 35 11. Método para preparar una forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 que comprende las etapas de
- (i) proporcionar clorhidrato de vemurafenib y HPMC-AS,
- (ii) moler la mezcla de la etapa (i),
- (iii) tamizar opcionalmente la mezcla de la etapa (ii),
- 40 (iv) añadir opcionalmente excipiente(s) adicional(es) a la mezcla de la etapa (ii) o la etapa (iii),
- (v) granular opcionalmente la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) y

(vi) procesar la mezcla de la etapa (ii), la etapa (iii) o la etapa (iv) o los granulados de la etapa (v) para dar una forma de dosificación oral.

12. Forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, para su uso en el tratamiento de cáncer, preferiblemente cáncer colorrectal, carcinoma de ovarios, cáncer de tiroides y/o melanoma maligno.

Figura 1: Difractograma de polvo de rayos X del ejemplo 1

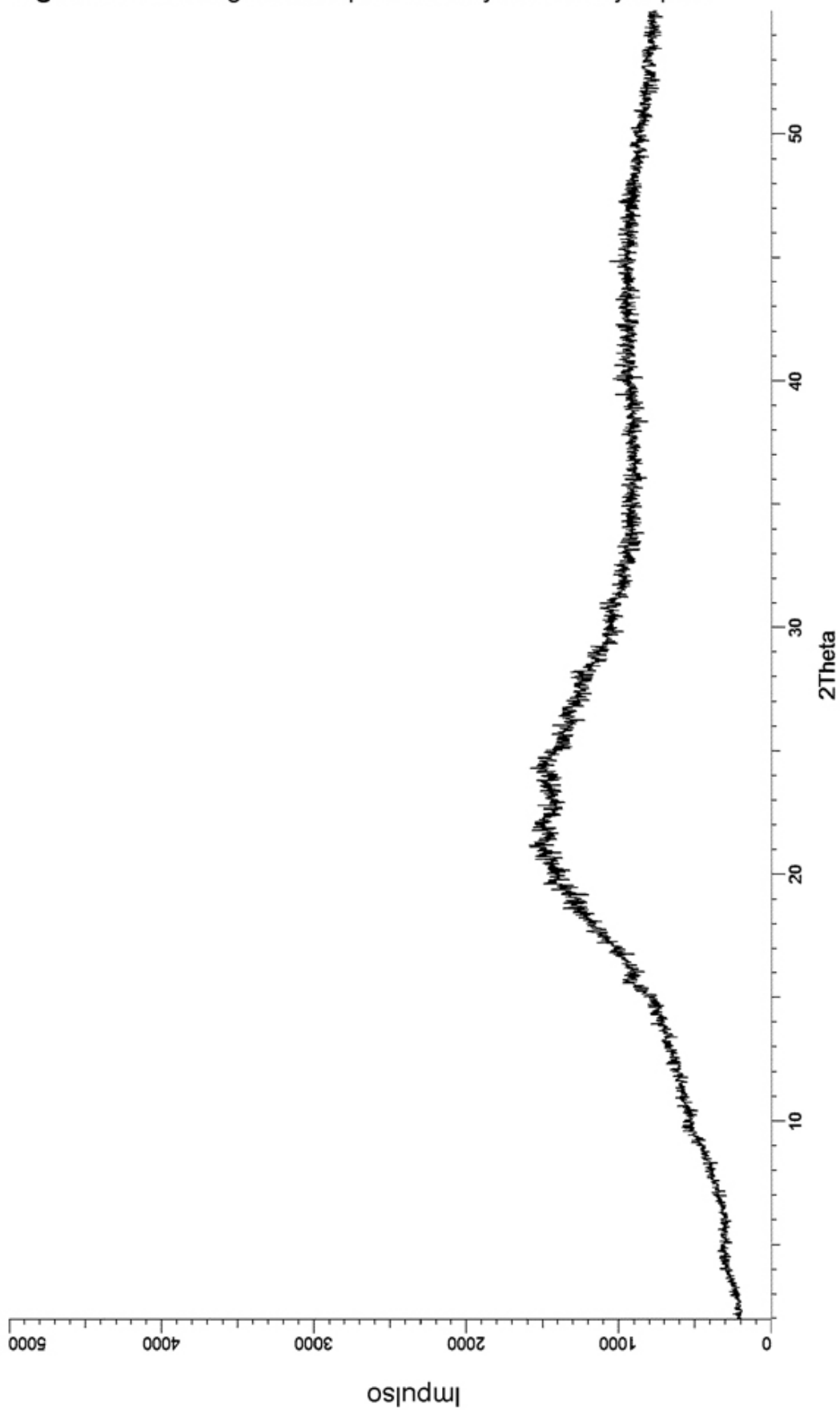


Figura 2: Difractograma de polvo de rayos X del ejemplo 2

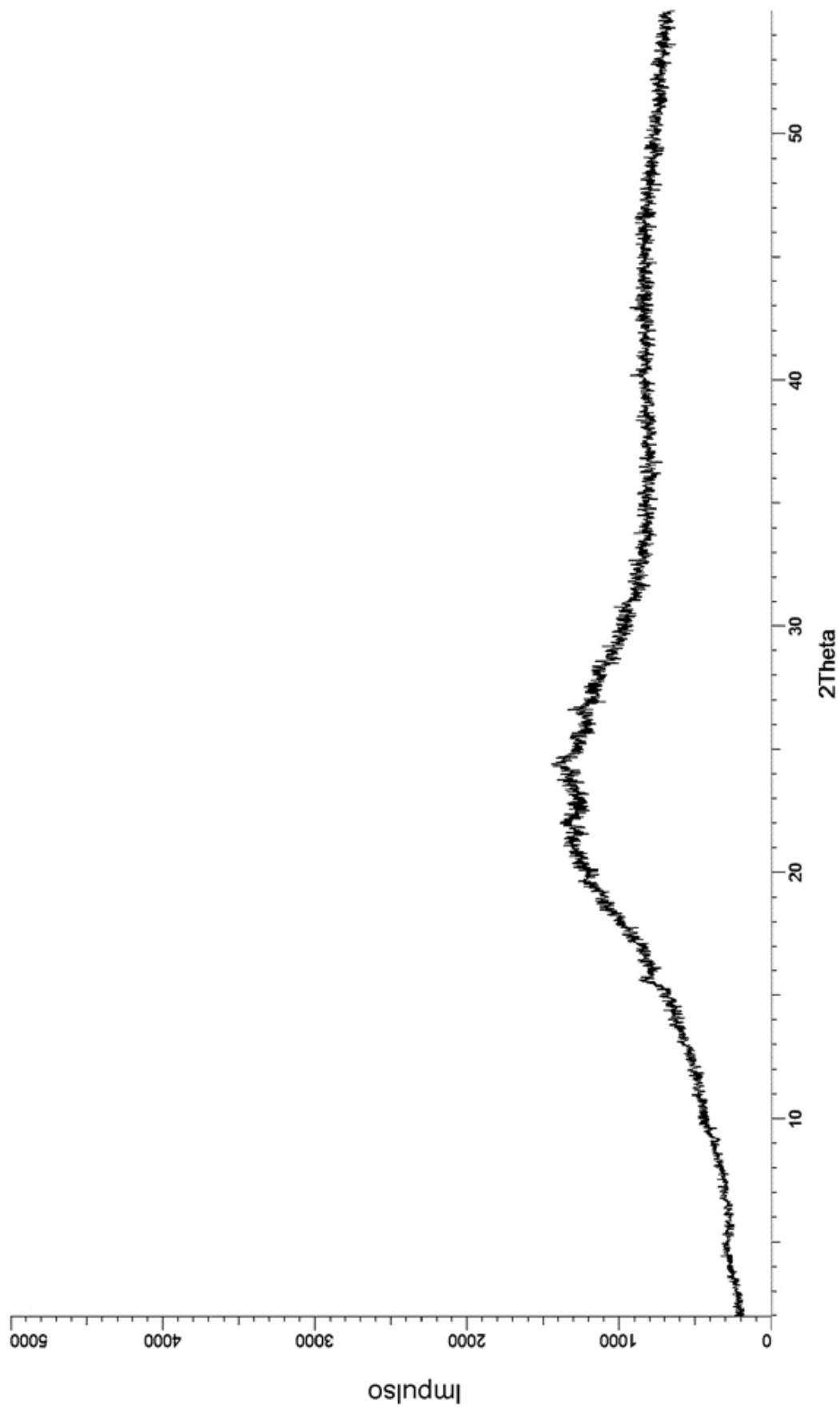


Figura 3: Difractograma de polvo de rayos X del ejemplo de referencia 1

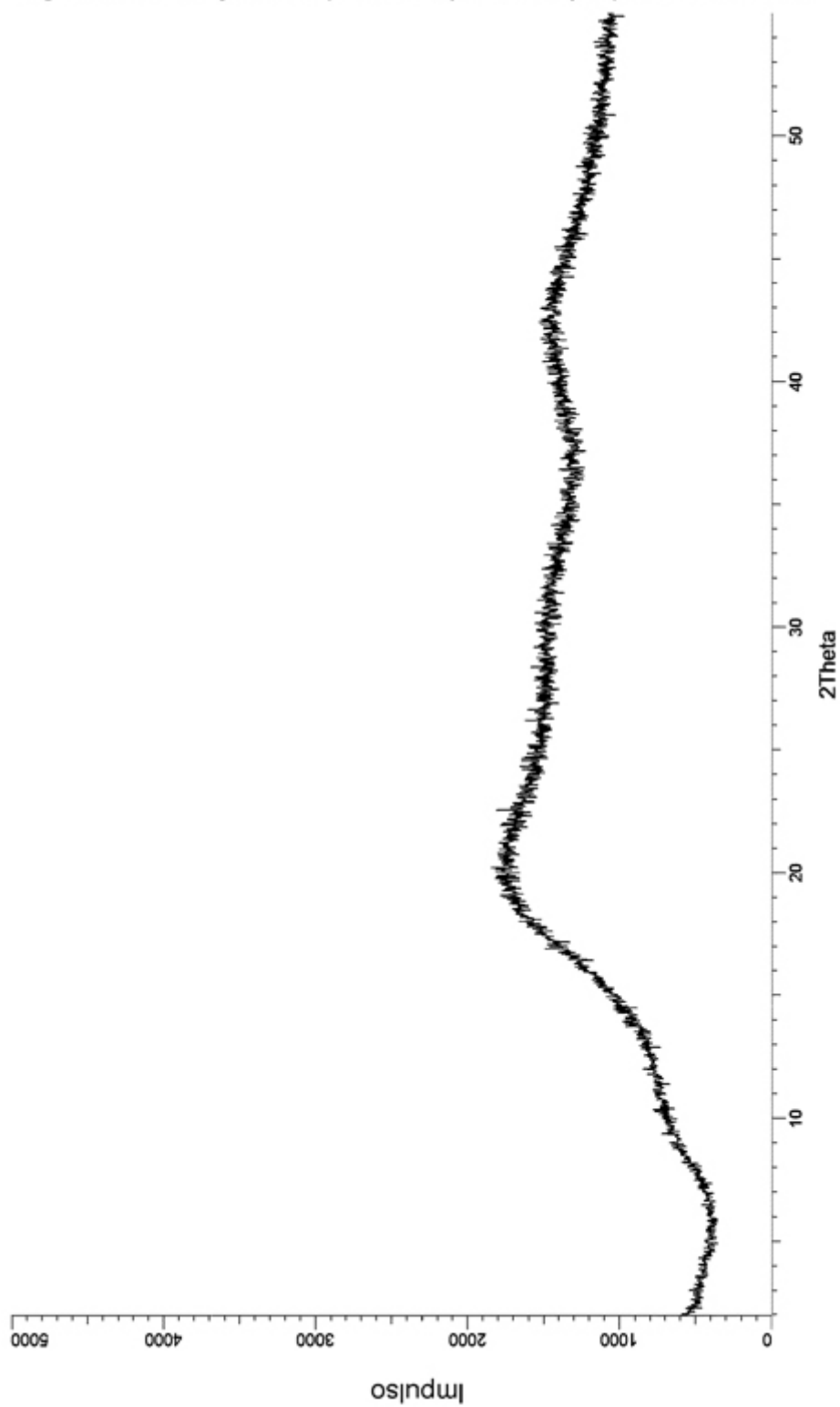


Figura 4: Difractograma de polvo de rayos X del ejemplo de referencia 2

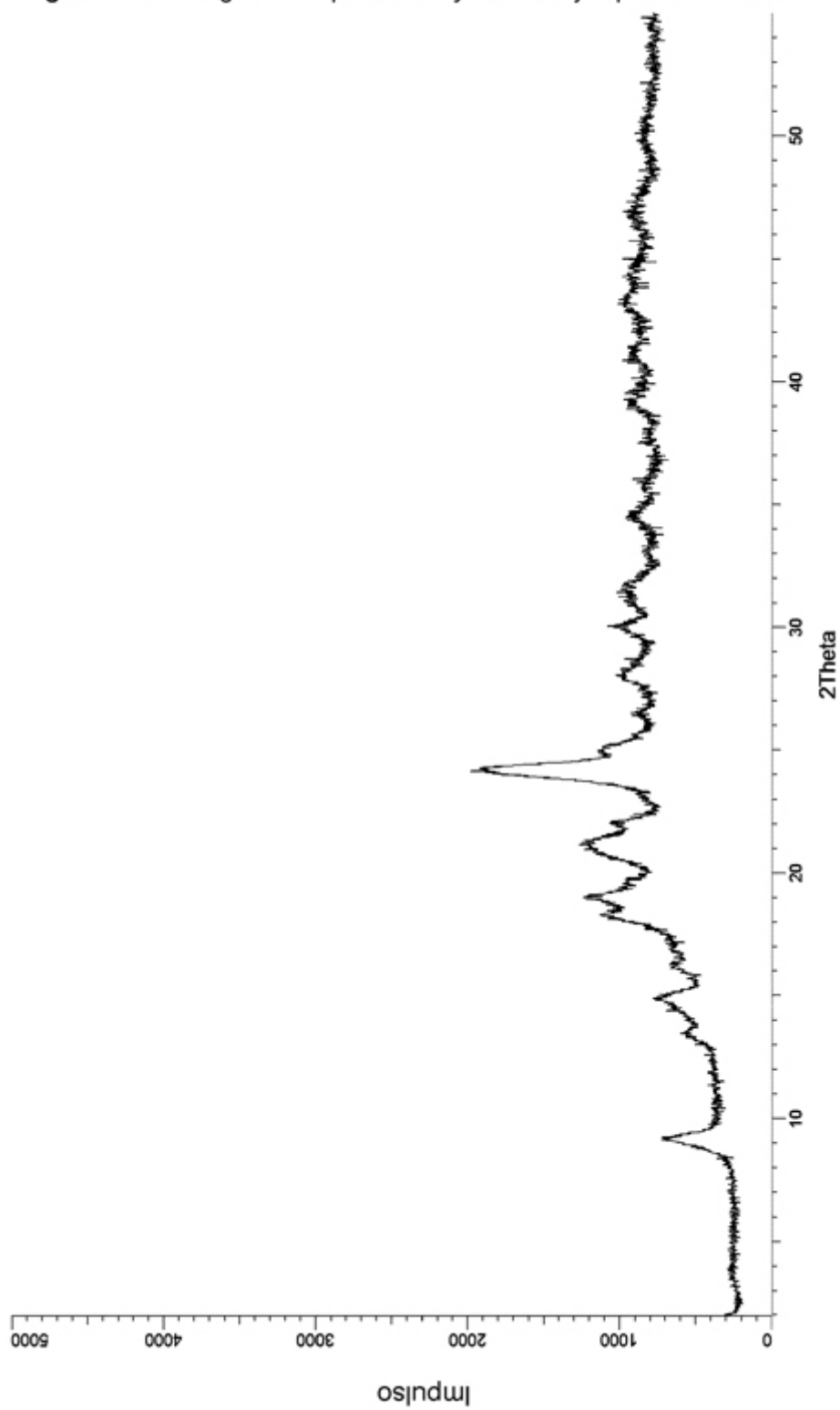


Figura 5: Difractograma de polvo de rayos X del ejemplo de referencia 3

