

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 267**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2014 PCT/EP2014/069453**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036512**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14766156 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 3043778**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen refametinib**

30 Prioridad:

**13.09.2013 EP 13184229**

**16.09.2013 EP 13184539**

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

**29.12.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178**

**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**STROYER, ANKE;  
SKRABS, SUSANNE;  
FORMELL, MICHAEL;  
WINTER, GABRIELE y  
KISSENBECK, ROSEMARIE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 648 267 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

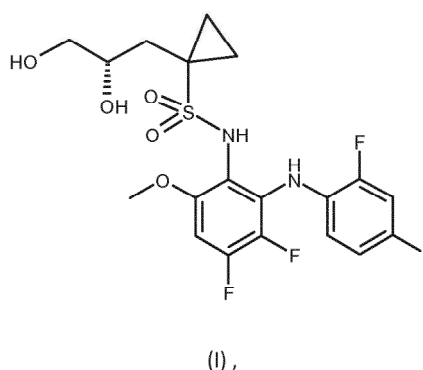
Composiciones farmacéuticas que contienen refametinib

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen refametinib, un hidrato, solvato, metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un polimorfo del mismo, y las cuales se recubren con un recubrimiento que mantiene la estabilidad, a procedimientos para preparar tales composiciones, y a usos de tales composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos y/o trastornos de angiogénesis tales como cáncer, ya sea como un único agente o en combinación con otras terapias anti-cancerosas.

Antecedentes de la invención

- 10 El refametinib, que es (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihydroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, de la fórmula (I)



- 15 y que además se conoce como "BAY 86-9766" o "RDEA 119", es un inhibidor de MEK1/2 altamente potente y selectivo en desarrollo en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con cáncer en etapa tardía, refractarios o intolerantes a otras terapias anti-cancerosas [véase C. Iverson, G. Larson, C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderma, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, en Cancer Res. 2009, 69, 6839-6847].

El refametinib, como un compuesto amorfo, se publica en la solicitud vía PCT con el número WO2007/014011 A2 y como una forma cristalina de refametinib (en lo sucesivo denominada "polimorfo A") se publica en la solicitud vía PCT con el número WO2009/018233.

- 20 La síntesis inicial de refametinib se publica en el documento US 2008/0058340 que comprende una dihidroxilación catalizada con osmio del núcleo sustituido de alilo sulfonamida, seguida por separación cromatográfica de los enantiómeros usando una fase estacionaria quiral. Otra síntesis de refametinib se publica en una solicitud de patente vía PCT con el número WO2011/009541 A1 como una preparación quiral de (R)- y (S)-N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida y derivados protegidos de la misma.
- 25 Una síntesis quiral de refametinib se publica en una solicitud vía PCT con el número WO2012/163799 haciendo uso de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio.

Las combinaciones farmacéuticas de:

- refametinib y sorafenib se publican en la solicitud vía PCT con el número WO 2009/018238 ;
- refametinib y gemcitabina se publican en la solicitud vía PCT presentada con el número PCT/US2010/27060.

- 30 Composiciones farmacéuticas que contienen refametinib se publican en una solicitud vía PCT con el número WO2009/129246, que se encuentran en forma de las siguientes formulaciones:

- formulaciones de dosificación de 20 mg de refametinib:

a) en este caso: formulaciones en cápsulas con 20 mg de refametinib, WO 2009/129246:

- 35 • ejemplifica específicamente una formulación de dosificación de 20 mg de refametinib en forma de una cápsula en el ejemplo 102;
- describe de manera genérica cápsulas con dosis de 20 mg de refametinib con todos los excipientes usados como vehículo, en el párrafo [0012];

- reivindica de manera genérica una formulación de dosificación de 20 mg de refametinib en la reivindicación 1; y
  - reivindica de manera genérica la formulación de dosificación de 20 mg de refametinib como una cápsula en la reivindicación 5.
- b) en este caso: formulaciones de tabletas de 20 mg de refametinib, WO2009/129246 :
- 5
- no ejemplifica específicamente formulaciones de dosificación de 20 mg de refametinib en forma de tabletas como un ejemplo;
  - reivindica de manera genérica una formulación de dosificación de 20 mg de refametinib en la reivindicación 1; y
  - reivindica de manera genérica la formulación de dosificación de 20 mg de refametinib como una tableta en la reivindicación 5.
- 10
- formulaciones de dosificación de 10 mg de refametinib:
- a) en este caso: formulaciones de cápsulas de 10 mg de refametinib, WO 2009/129246:
- ejemplifica específicamente una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib como una cápsula en el ejemplo 95A;
- 15
- describe de manera genérica una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en la descripción, por ejemplo en el párrafo [0008] y en el párrafo [0012] tomando todos los excipientes como vehículo; también en [0015], asimismo en los párrafos [0018] y [0022] pero con el isómero R de refametinib;
  - reivindica de manera genérica formulaciones de dosificación de 10 mg de refametinib en la reivindicación 10;
  - no reivindica de manera genérica una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en forma de cápsula en una reivindicación dependiente de la reivindicación 10;
- 20
- b) en este caso: formulaciones de tabletas de 10 mg de refametinib, WO 2009/129246:
- no ejemplifica específicamente una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en forma de tabletas como un ejemplo;
  - no describe de manera genérica una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en forma de tableta;
  - no reivindica de manera genérica una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en las reivindicaciones;
- 25
- no reivindica de manera genérica una formulación de dosificación de 10 mg de refametinib en forma de tableta en una reivindicación dependiente de una reivindicación independiente;
- 30
- A pesar del progreso descrito antes, aún permanece la necesidad de composiciones farmacéuticas orales mejoradas que contengan refametinib, que sean superiores a las formulaciones de refametinib conocidas actualmente con respecto a las propiedades físicas y mecánicas (tales como una gran dureza, resistencia a la trituración y resistencia a la deformación, una baja friabilidad y fragilidad independientes de las condiciones de almacenamiento), con respecto a las dimensiones de la formulación y a la carga del fármaco. Además, todavía existe una necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas con una mejor capacidad para deglutir, un mayor cumplimiento y conveniencia para el paciente y una mayor seguridad durante el manejo. Además, se mantiene la necesidad de composiciones farmacéuticas orales que muestran buenas propiedades de estabilidad física y química, en particular de composiciones que evitan y/o reducen la degradación del agente activo y/o de la composición farmacéutica que comprende al agente activo y que evitan y/o reducen los cambios de dureza, de desintegración y de disolución del fármaco de la tableta. Las composiciones farmacéuticas orales adecuadas permiten, entre otras cosas, que la cantidad de agente activo se mantenga en una dosis terapéuticamente efectiva y la cantidad de impurezas de degradación se mantengan en un mínimo y que el perfil de disolución permanezca constante durante la elaboración y/o el almacenamiento. Esto es particularmente relevante para la elaboración, por ejemplo, cuando la sustancia activa es sensible a excipientes o sustancias particulares (por ejemplo agua) y para el almacenamiento, por ejemplo cuando es necesario un almacenamiento a largo plazo y/o un almacenamiento en condiciones extremas (por ejemplo, almacenamiento a temperaturas elevadas y/o gran humedad).
- 35
- 40
- 45
- La composición farmacéutica oral tiene que proporcionar un nivel en plasma del agente activo que sea suficiente para una terapia efectiva. Esto depende de la solubilidad y del comportamiento de liberación del agente activo. En el caso de una composición farmacéutica sólida, las propiedades de desintegración y/o disolución y la estabilidad química y mecánica son importantes. A fin de apoyar un alto cumplimiento, la composición farmacéutica oral preferiblemente no debe ser tomada en más de tres veces al día, mientras menos es mejor; en el caso de una tableta, las dimensiones de

la tableta no deben ser demasiado grandes. Con cada administración, la cantidad de tabletas tomadas a la misma vez preferiblemente no debe exceder de dos. Las dimensiones de una tableta dependen de la cantidad del agente activo que se necesita para una terapia efectiva y las cantidades de los excipientes. Además, para formulaciones de tabletas de refametinib y tabletas recubiertas en particular se prefieren formulaciones de cápsula debido a la resistencia mecánica limitada de las cápsulas duras. En el caso de estrés mecánico, las cápsulas duras pueden romperse o abrirse y el contenido (tal como una mezcla en polvo que contiene la sustancia medicamentosa) puede regarse lo que plantea un riesgo significativo de seguridad. Al proporcionar una tableta recubierta se impide el espolvoreado durante el manejo y se minimiza el riesgo de una exposición accidental al fármaco.

La ruta preferida de administración del fármaco es a través de la cavidad oral. Esta ruta proporciona el mayor confort y la mayor conveniencia de dosificación. Las tabletas son formas preferidas de las composiciones farmacéuticas para una administración oral. Con el fin de administrar las formulaciones sólidas de una manera conveniente, a menudo se necesita un recubrimiento. El objetivo de un recubrimiento puede ser proveer un aspecto homogéneo, enmascarar la decoloración durante el almacenamiento, agregar color para identificación del producto, enmascarar un sabor desagradable, prevenir el espolvoreado durante el manejo, prevenir la abrasión o la fricción de una tableta, aumentar la estabilidad mecánica, facilitar y otorgar una sensación más conveniente al deglutir la tableta, en particular cuando las dimensiones son grandes, proveer una protección frente a la luz o proteger al fármaco contra la humedad.

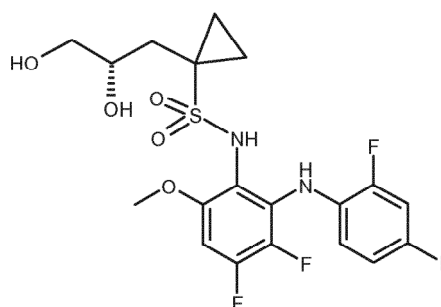
Por lo tanto, se deseaba preparar formulaciones de dosificación de refametinib en forma de tabletas recubiertas, en particular con un contenido de 10, 20, 30 y 50 mg de refametinib.

Ha sido encontrado de manera sorprendente, y esto constituye la base de la presente invención, que las tabletas de liberación inmediata de refametinib que fueron recubiertas con un recubrimiento estándar no funcional de HPMC (consistente en hidroxipropil metil celulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) y colorantes (dióxido de titanio y óxido férrico)) en un procedimiento de recubrimiento de película acuosa muestran un recubrimiento de estabilidad insuficiente. El recubrimiento fue aplicado por diferentes razones, por ejemplo para proveer un aspecto homogéneo, para agregar un color para identificación de producto, para reducir el espolvoreado durante el manejo de las tabletas y para facilitar la deglución. Al comparar los datos de estabilidad de estas tabletas recubiertas de refametinib con los núcleos de tabletas no recubiertas, resultó evidente que la estabilidad de las tabletas fue perjudicada por la aplicación del recubrimiento; se observó una reducción significativa en la disolución del fármaco de las tabletas recubiertas durante el almacenamiento.

La aplicación de un sistema de recubrimiento alternativo con base en HPMC (que consiste en HPMC, talco y colorantes (dióxido de titanio y/o óxido férrico)), o de un sistema alternativo de recubrimiento con base en PVA (Opadry™ II 85G32407 amarillo, que consiste en alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) [44% en peso de la mezcla total], polietilenglicol (PEG 3350) [12.4% en peso de la mezcla total], lecitina (soja), óxido férrico, dióxido de titanio y talco; o la variante del mismo sin lecitina) en el procedimiento de recubrimiento de película acuosa no se observó sorprendentemente ningún deterioro en la disolución del fármaco después del almacenamiento. Recubiertas con este recubrimiento alternativo de HPMC o con los recubrimientos alternativos a base de PVA, las tabletas muestran una estabilidad excelente a largo plazo sin disminuir la disolución del fármaco.

#### Descripción de la invención

Por lo tanto, la presente invención corresponde a una composición farmacéutica que comprende refametinib, que es el compuesto de la fórmula (I):



(I),

un hidrato, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de refametinib, o un polimorfo del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en cuyo caso la composición farmacéutica se recubren mediante un recubrimiento que mantiene la estabilidad tal como se define en esta descripción, por ejemplo mediante un recubrimiento a base de HPMC, sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad o un recubrimiento a base de alcohol polivinílico (PVA) que comprende 0 a 19% de polietilenglicol (PEG) en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere a:

\*tabletas recubiertas que comprenden:

- un núcleo que comprende:
  - o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, metabolito del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
  - 5 o uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables; y
- un recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad, el cual comprende:
  - o un formador de película que mantiene la estabilidad, el cual es hidroxipropil-metilcelulosa;
  - o opcionalmente, otro formador de película que mantiene estabilidad;
  - o y, opcionalmente,
  - 10 o uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere a:

\*tabletas recubiertas que comprenden:

- un núcleo que comprende:
  - o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, metabolito del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
  - 15 o uno o más excipientes del núcleo que se han farmacéuticamente aceptables; y
- un recubrimiento que mantiene estabilidad, el cual comprende:
  - o un formador de película que mantiene estabilidad, el cual es alcohol polivinílico, particularmente alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado;
  - o opcionalmente, otro formador de película que mantiene estabilidad;
  - 20 o un plastificantes que es polietilenglicol;
  - o y, opcionalmente,
  - o uno o más excipientes de recubrimiento que son farmacéuticamente aceptables.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado mediante administración a un paciente que lo necesite. Para el propósito de esta invención, un paciente es un mamífero, lo cual incluye un humano, que necesita tratamiento para la condición o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es cualquier excipiente que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden ser adjudicables al vehículo no perjudiquen los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar.

30 El término "el compuesto de la fórmula (I)" o "refametinib" se refiere a (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida tal como se representa en la fórmula (I).

35 Los términos "compuesto de la invención" o "agente activo" o "ingrediente activo" se refieren a refametinib, un hidrato, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de refametinib, o un polimorfo del mismo.

Para los propósitos de la invención, solvatos son aquellas formas de los compuestos o sus sales donde las moléculas del disolvente forman un complejo estequiométrico en estado sólido e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agua, etanol y metanol.

40 Los hidratos son una forma específica de solvatos, donde la molécula del disolvente es agua. Los hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométrico las de los compuestos o sales con agua tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos. Se da preferencia al monohidrato de refametinib.

Para los propósitos de la presente invención, sales son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención. Sales adecuadas farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por aquellos expertos en la materia e incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido feniloacético, y ácido mandélico. Adicionalmente, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de bases inorgánicas tales como las sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ ), cationes alcalino-térreos (por ejemplo,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  o  $\text{Ba}^{+2}$ ), el catión de amonio, así como también sales ácidas de bases orgánicas, que incluyen cationes alifáticos y/o aromáticos de amonio sustituido y de amonio cuaternario, tales como aquellos que resultan de la protonización o peralquilación de trietilamina, N,N-dietilamina, N,N-diciclohexilamina, lisina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se da preferencia a las sales clorhidrato, mesilato o fenil sulfonato de refametinib.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que es sustancialmente amorfo, tales como refametinib tal como se prepara y se ejemplifica en la publicación WO 2007/014011 A2.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que es sustancialmente cristalino tal como el refametinib preparado y ejemplificado en la publicación WO 2009/018233, y la cual se denomina "polimorfo A".

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que es cristalino.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que se encuentre en la forma de polimorfo A tal como se ha definido en la publicación WO 2009/018233, *supra*.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que se usa en forma cristalina la cual existe en al menos 80% en el polimorfo A estable, tal como se define en la publicación WO 2009/018233, *supra*.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que es cristalino, existen por al menos 80% en el polimorfo A estable, tal como se define en la publicación WO 2009/018233 y se usa en forma micronizada para la fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con una forma de realización, las tabletas recubiertas de la presente invención comprenden refametinib que se encuentra en forma micronizada y la cual está en forma de polimorfo A tal como se define en la publicación WO 2009/018233, *supra*.

La microdispersión puede lograrse mediante métodos estándar de molienda, preferiblemente por medio de molienda con chorro de aire, que son conocidos por una persona experta. El tamaño medio de partícula x50 de la sustancia medicamentosa micronizada se encuentra preferiblemente por debajo de 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente en el intervalo de 1 a 8  $\mu\text{m}$ . El x90 es preferiblemente de máximo 30  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de máximo 25  $\mu\text{m}$ . Los tamaños de partícula indicados x50 (promedio de la distribución de tamaño de partícula) y x90 (fracción de 90%) se miden mediante difracción de rayos láser, que es conocida por una persona experta (dispositivo de medición: HELOS, Sympatec).

Formadores de película típicos que mantienen la estabilidad de las tabletas son hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato (tales como los copolímeros de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, copolímeros de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres neutros de ácido metacrílico, polímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido acrílico), glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y goma laca. Los agentes de recubrimiento pueden mezclarse con otros excipientes de recubrimiento aplicables o pueden usarse mezclas de recubrimiento comercialmente disponibles listas para usarse.

Tal como ya se ha mencionado, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere a:

\* tabletas recubiertas que comprenden:

• un núcleo que comprende:

o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, metabolito del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

- o uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables; y
- o un recubrimiento sin polietilenglicol que mantiene la estabilidad, el cual comprende:
- o un formador de película que mantiene la estabilidad el cual es hidroxipropilmetilcelulosa;
- o opcionalmente, otro formador de película que mantiene estabilidad;

- 5 o y, opcionalmente,
- o uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables.

10 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas comprenden dicho formador de película que mantiene estabilidad que se selecciona del grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa (HMPC)), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (tal como Kollidon® VA64 BASF), un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato (tales como copolímeros de ésteres de ácido acrílico y/o ácido metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, un copolímero de ácido dimetilaminometacrílico y un éster neutro de ácido metacrílico, un polímero de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, un copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico y éster etílico de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicho refametinib se encuentra en forma micronizada.

20 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicho refametinib se encuentra en la forma de polimorfo A.

25 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicho otro formador de película que mantiene la estabilidad se selecciona del grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (tal como Kollidon® VA64 BASF), un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato (tales como copolímeros de éster de ácido acrílico y/o ácido metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, un copolímero de ácido dimetilaminometacrílico y un éster neutro de ácido metacrílico, un polímero de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, un copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster etílico de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicho otro formador de película que mantiene estabilidad es alcohol polivinílico (PVA).

35 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicha hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra presente en una cantidad de 30 a 100% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicha hidroxipropilmetilcelulosa se presenta en una cantidad de 40 a 55% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.

40 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas de la presente invención comprenden dicho formador de película que mantiene estabilidad que es hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa (HPMC)) y que se encuentra presente en una cantidad de 50,6% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.

45 Tal como ya se ha mencionado antes, de acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere a:

\*tabletas recubiertas que comprenden:

- un núcleo que comprende:

- o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, metabolito del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

o uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables; y

• un recubrimiento que mantiene la estabilidad el cual comprende:

o un formador de película que mantiene la estabilidad, el cual es alcohol polivinílico, particularmente un alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado;

5 o opcionalmente, otro formador de película que mantiene la estabilidad;

o un plastificante que es polietilenglicol;

o y, opcionalmente,

o uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables.

10 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho refametinib se encuentra en forma micronizada.

De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho refametinib se encuentra en la forma de polimorfo A.

15 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho otro formador de película que mantiene la estabilidad se selecciona del grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (tal como Kollidon® VA64 BASF), un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato (tales como copolímeros de éster de ácido acrílico y/o metacrílico con metilmetacrilato de trimetilamonio, un copolímero de ácido dimetilaminometacrílico y un éster neutro de ácido metacrílico, un polímero de metacrílico acid o ésteres de ácido metacrílico, un copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico y éster etílico de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y goma laca, o una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas comprenden dicho formador de película que mantiene la estabilidad el cual es alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA) y se presenta en una cantidad de 30 a 100% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

25 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas comprenden dicho formador de película que mantiene la estabilidad el cual es alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA) y se presenta en una cantidad de 30 a 60% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

30 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas comprenden dicho formador de película que mantiene la estabilidad el cual es alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA) y se presenta en una cantidad de 40 a 55% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

35 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas comprenden dicho formador de película que mantiene la estabilidad el cual es alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA) y se presenta en una cantidad de 44% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

40 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad puede ser otro sistema de recubrimiento a base de HPMC (que comprende HPMC, talco y colorantes (dióxido de titanio y óxido férrico)).

45 De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad puede ser un sistema de recubrimiento alternativo a base de PVA (Opadry™ II 85G32407 amarillo, que comprende alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) [44% en peso de la mezcla total], polietilenglicol (PEG 3350) [12.4% en peso de la mezcla total], lecitina (soja), óxido férrico, dióxido de titanio y talco; o la variante de mismos lecitina; las tabletas recubiertas de la presente invención también pueden incluir una variante de recubrimiento sin soja tal como se define aquí, en particular una alternativa sin lecitina de soja del recubrimiento de Opadry, que comprende solamente PVA, Macrogol (PEG) 3350, talco, dióxido de titanio y óxidos férricos (rojo, amarillo y/o negro).

50 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichos excipientes, uno o más, de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que se presentan en dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad se selecciona(n) del grupo que consiste en:



\* uno o más plastificantes, que no sea polietilenglicol;

\* uno o más colorantes;

\* uno o más agentes antiadherentes; y

\* uno o más opacificantes.

5 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichos uno o más plastificante(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en: propilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, glicerina, maltitol, xilitol, manitol, eritritol, trioleato de glicerina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-trietilo, triacetato de glicerilo, ácido esteárico, triglicéridos de cadena media o una mezcla de los mismos.

10 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichos uno o más plastificante(s) se presenta(n) en una cantidad total de 0 a 35% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

15 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichos uno o más colorante(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en: un tinte o pigmento natural o sintético, tal como rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico, negro de óxido férrico, dióxido de titanio, indigotina, amarillo anaranjado FCF, tartrazina, eritrosina, amarillo quinolina, negro de humo, antocianina, riboflavina, carmina, curcumina, clorofila, caroteno, o una mezcla de los mismos, preferiblemente dióxido de titanio y un óxido férrico tal como amarillo de óxido férrico, rojo de óxido férrico y/o negro de óxido férrico, más preferiblemente un óxido férrico y dióxido de titanio.

20 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichos uno o más colorante(s) se presentan en una cantidad total de 10 a 50%, preferiblemente 15 a 45%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

25 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho uno o más agentes antiadherentes se seleccionan del grupo que consiste en: talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, lecitina, lecitina de soja, aceite mineral, cera carnauba, monoglicéridos acetilados y/or polisorbato o una mezcla de los mismos, preferiblemente talco, lecitina, lecitina de soja y/o polisorbato o una mezcla de los mismos, más preferiblemente talco, lecitina y lecitina de soja.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho uno o más agentes antiadherentes se presentan en una cantidad total de 1 a 40%, preferiblemente 3 a 25%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

30 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho uno o más opacificantes se seleccionan del grupo que consiste en: talco y dióxido de titanio.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho uno o más opacificantes se presentan en una cantidad total de 10 a 60% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

35 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables, que se encuentran presentes en dicho núcleo, se seleccionan del grupo que consiste en:

\* uno o más agentes de carga o aglutinantes secos;

\* uno o más desintegrantes;

\* uno o más tensioactivos, particularmente un agente humectante;

40 \* uno o más aglutinantes (para la granulación en húmedo);

\* uno o más lubricantes.

45 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente de carga o aglutinantes seco se selecciona del grupo que consiste en: celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, etilcelulosa, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, caolín, trisilicato de magnesio, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa (por ejemplo la forma anhidra o en forma de hidrato tal como la forma de monohidrato), dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrinas, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio y almidón, preferiblemente celulosa microcristalina, manitol, y/o lactosa, más preferiblemente manitol, celulosa microcristalina y/o lactosa.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente de carga o aglutinante seco se presenta en una cantidad de 0 a 95%, preferiblemente 30 a 80%, en peso del peso total de dicho núcleo.

5 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en: croscarmelosa sódica, crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada), glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, poliacrilina potásica, ácido algínico, alginato de sodio, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de carboximetilo sódico y almidón, preferiblemente croscarmelosa sódica y/o crospovidona, más preferiblemente croscarmelosa sódica.

10 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho desintegrante se presenta en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 3 a 10%, en peso del peso total de dicho núcleo.

15 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente humectante (o "tensioactivo") se selecciona del grupo que consiste en: heptadecaetileno oxicetanol, lecitinas, estearato de polioxietileno, nonoxinol 9, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, ésteres de sorbitán y ácido graso, por ejemplo Span 20, 40, 60, 80 o 85, polisorbatos, por ejemplo polisorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65 o 80, sales sódicas de sulfatos de alcohol graso tales como lauril-sulfato de sodio, sales sódicas de sulfosuccinatos tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes tales como monoestearato de glicerina, ésteres de alcoholes grasos con polioxietileno, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®), cloruro de benzalconio y triglicéridos etoxilados, preferiblemente lauril-sulfato de sodio.

20 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente humectante se presenta en una cantidad de 0 a 5%, preferiblemente 0.1 a 2%, en peso del peso total de dicho núcleo.

25 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho aglutinante (para granulación en húmedo) se selecciona del grupo que consiste en: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona, PVP), alcohol polivinílico, poliacrílatos, gelatina, glucosa líquida, goma arábiga, ácido algínico y almidón pregelatinizado, preferiblemente un aglutinante hidrofílico que es soluble en el líquido acuoso de granulación, más preferiblemente hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) y/o polivinilpirrolidona, todavía más preferiblemente hipromelosa.

30 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho aglutinante que es soluble en el líquido acuoso de granulación se presenta en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 0.5 a 8%, en peso de del peso total de dicho núcleo.

35 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en: estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, dibehenato de glicerina, diestearato de glicerina, dipalmitoestearato de glicerilo, polioxil-8 diglicéridos de behenoilo, aceite mineral y polietilenglicol, preferiblemente estearato de magnesio.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dicho lubricante se presenta en una cantidad de 0 a 5%, preferiblemente 0.2 a 3%, en peso del peso total de dicho núcleo.

40 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicha tableta recubierta comprende:

- un núcleo que comprende:
  - refametinib, el cual es polimorfo A micronizado; y
  - excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables, los cuales son:
    - un agente de carga y un aglutinante seco, el cual es manitol;

45 • un desintegrante que es croscarmelosa sódica;

- un tensioactivo que es lauril-sulfato de sodio;

- un aglutinante que es hipromelosa;

- un lubricante que es estearato de magnesio;

y

- un recubrimiento sin polietilenglicol que mantiene la estabilidad el cual comprende:
  - un formador de película que mantiene la estabilidad el cual es hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa (HPMC));
  - opcionalmente otros formador de película que mantiene la estabilidad; y, opcionalmente,

5 ○ excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:

- un colorante que es un óxido férrico y/o dióxido de titanio;
- un agente antiadherente que es talco, lecitina y/o lecitina de soja; y
- un opacificantes el cual es talco y/o dióxido de titanio.

10 De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicha tableta recubierta comprende:

- un núcleo que comprende:
  - refametinib, el cual es un polimorfo A micronizado; y
  - excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables que son:
    - un agente de carga y un aglutinante seco, que es manitol;

15 • un desintegrante que es croscarmelosa sódica;

- un tensioactivo que es lauril-sulfato de sodio;
- un aglutinante que es hipromelosa ;
- un lubricante que es estearato de magnesio;

y

20 • un recubrimiento que mantiene la estabilidad el cual comprende:

- un formador de película que mantiene la estabilidad el cual es alcohol polivinílico (PVA);
- polietilenglicol (PEG), en una cantidad de 0 a 19% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;

y, opcionalmente,

- excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:

25 • un colorante que es un óxido férrico y/o dióxido de titanio;

- un agente anti-adherente que es talco, lecitina y/o lecitina de soja; y
- un opacificante que es talco y/o dióxido de titanio.

De acuerdo con una forma de realización del primer aspecto de la presente invención, dicha tableta recubierta comprende:

30 • un núcleo que comprende:

- refametinib, que es polimorfo A micronizado; y
- excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables, que son:

- un agente de carga y aglutinante seco que es manitol y que se presenta en una cantidad de 0 a 95%, preferiblemente 30 a 80%, en peso del peso total de dicho núcleo;

35 • un desintegrante que es croscarmelosa sódica, contenida en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 3 a 10%, en peso del peso total de dicho núcleo;

## ES 2 648 267 T3

- un tensioactivo, que es lauril-sulfato de sodio que se presenta en una cantidad de 0.5 a 1%, preferiblemente 0.1 a 2%, en peso del peso total de dicho núcleo;
  - un aglutinante, el cual es hipromelosa, que se presenta en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 0.5 a 8%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- 5
- un lubricante, el cual es estearato de magnesio, contenido en una cantidad de 0 a 5%, preferiblemente 0.2 a 3%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- y
- un recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad, el cual comprende:
    - un formador de película que mantiene la estabilidad el cual es
- 10
- hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa (HPMC)), presente en una cantidad de 30 a 100%, preferiblemente 40 a 55%, en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad
- y, opcionalmente,
- excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:
- 15
- un colorante que es un óxido férrico o dióxido de titanio, presente en una cantidad de 10 a 50% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad;
  - un agente anti-adherente, el cual es talco, presente en una cantidad de 1 a 40%, preferiblemente 3 a 25%, en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad; y
  - un opacificante, que es talco y/o dióxido de titanio, se presentan en una cantidad de 10 a 60% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.
- 20
- De acuerdo con una forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha tableta recubierta comprende:
- un núcleo que comprende:
    - refametinib, que es polimorfo A micronizado; y
    - excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables que son:
- 25
- un agente de relleno y aglutinante seco, que es manitol, y que se presenta en una cantidad de 0 a 95%, preferiblemente 30 a 80%, en peso del peso total de dicho núcleo;
  - un desintegrante, que es crocarmelosa sódica, contenida en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 3 a 10%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- 30
- un tensioactivo, que es lauril-sulfato de sodio que se presenta en una cantidad de 0.5 a 1%, preferiblemente 0.1 a 2%, en peso del peso total de dicho núcleo;
  - un aglutinante, que es hipromelosa, que se presenta en una cantidad de 0 a 15%, preferiblemente 0.5 a 8%, en peso del peso total de dicho núcleo;
  - un lubricante, que es estearato de magnesio, contenido en una cantidad de 0 a 5%, preferiblemente 0.2 a 3%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- 35
- y
- un recubrimiento que mantiene la estabilidad el cual comprende:
    - un formador de película que mantiene la estabilidad que es:
      - alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA), presente en una cantidad de 30 a 100%, preferiblemente 40 a 55%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;
- 40
- polietilenglicol (PEG), presente en una cantidad de 0 a 19% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;

y, opcionalmente,

o excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:

- un colorante, que es un óxido férrico o dióxido de titanio, presente en una cantidad de 10 a 50% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;

5 • un agente antiadherente, que es talco, presente en una cantidad de 1 a 40%, preferiblemente 3 a 25%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad; y

- un opacificante, que es talco y/o dióxido de titanio, presente en una cantidad de 10 a 60% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.

10 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas contienen 10, 20, 30 o 50 mg de refametinib.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas de la presente invención contienen 10 mg de refametinib.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas de la presente invención contain 20 mg de refametinib.

15 De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas de la presente invención contienen 30 mg de refametinib.

De acuerdo con una forma de realización del primero o del segundo aspecto de la presente invención, dichas tabletas recubiertas de la presente invención contienen 50 mg de refametinib.

20 La cantidad total del ingrediente activo (refametinib) que va a administrarse preferiblemente por la ruta oral usando la composición farmacéutica de la presente invención se encontrará en términos generales en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Con base en técnicas de laboratorio estándar, conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de desórdenes hiper-proliferativos, mediante ensayos de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las condiciones identificadas antes en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosis efectiva de las composiciones farmacéuticas de esta invención puede determinarse fácilmente por aquellos versados en la materia. La cantidad del ingrediente activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo y el tiempo de administración, el período de tratamiento, la edad, el sexo y la condición general del paciente tratado, la naturaleza y la extensión de la condición tratada, la velocidad del metabolismo y la excreción del fármaco, las combinaciones potenciales del fármaco y las alteraciones fármaco-fármaco, y similares.

Se da preferencia a una cantidad de refametinib en la composición farmacéutica desde 4 a 400 mg, preferiblemente de 10 a 200 mg, más preferiblemente de 10 a 100 mg, en particular 10, 20, 30 o 50 mg.

35 Un aspecto de la invención de interés particular es una composición farmacéutica que comprende refametinib en una cantidad de 4 a 400 mg, preferiblemente de 10 a 200 mg, más preferiblemente de 10 a 100 mg, en particular 10, 20, 30 o 50 mg.

La dosis diaria de refametinib es de 4 a 800 mg, preferiblemente de 10 a 400 mg, más preferiblemente de 10 a 200 mg, en particular 20, 40, 60 o 100 mg.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra una o más, preferiblemente hasta tres, hasta dos veces al día. Se da preferencia a una administración mediante la ruta oral. Con cada administración el número de tabletas o cápsulas tomadas al mismo tiempo preferiblemente no excede de dos.

45 Sin embargo, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas dependiendo del peso corporal, el sexo y/o la edad y la condición general del paciente, el comportamiento individual hacer ingrediente activo, el tipo de preparación y el tiempo o el intervalo durante el cual se afecta la administración. Por ejemplo, menos de las cantidades mínimas antes mencionadas puede ser suficiente en algunos casos mientras que el límite superior especificado tiene que excederse en otros casos. En el caso de administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir estas en varias dosis individuales durante el día.

Esta composición farmacéutica se utilizará para lograr el efecto farmacológico deseado, preferiblemente mediante administración oral a un paciente que lo necesite, y tendrá propiedades ventajosas en términos de liberación del

fármaco, biodisponibilidad y/o cumplimiento en mamíferos. Para el propósito de esta invención, un paciente es un mamífero, lo cual incluye a humano, que necesita tratamiento para la condición o enfermedad particular.

Se da preferencia a una composición farmacéutica que es una tableta de liberación inmediata.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferiblemente una composición farmacéutica sólida y se administra oralmente o rectalmente, preferiblemente por vía oral.

El núcleo de las tabletas de la composición farmacéutica de la presente invención comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de carga y aglutinantes secos, aglutinantes, desintegrantes, tensioactivos y agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes de deslizamiento y lubricantes.

10 Los agentes de carga y aglutinantes secos incluyen, pero no se limitan a celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, etilcelulosa, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, caolín, trisilicato de magnesio, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa (por ejemplo la forma anhidra o en forma de hidrato tal como la forma de monohidrato), dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrinas, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio y almidón. Se da preferencia a la celulosa microcristalina, manitol, y/o lactosa, se da más preferencia a manitol.

15 Los desintegrantes incluyen, pero no se limitan a croscarmelosa sódica, crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada), glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polacrilina potásica, ácido algínico, alginato de sodio, almidón parcialmente hidrolizado, carboximetil almidón sódico y almidón. Se da preferencia a croscarmelosa sódica y/o crospovidona; se da más preferencia a croscarmelosa sódica.

20 Aglutinantes (para granulación en húmedo) incluyen, pero no se limitan a hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona, PVP), alcohol polivinílico, poliácridatos, gelatina, glucosa líquida, goma arábiga, ácido algínico y almidón pregelatinizado. Se da preferencia a aglutinante hidrofílico que es soluble en el líquido acuoso de granulación; se da más preferencia a hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) y/o polivinilpirrolidona; se da la mayor preferencia a hipromelosa.

25 Tensioactivos y agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, estearato de polioxietileno, nonoxinol 9, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, ésteres de sorbitán y ácido graso, por ejemplo Span 20, 40, 60, 80 o 85, polisorbatos, por ejemplo polisorbato 20, 21, 40, 60, 61, 65 o 80, sales sódicas de sulfatos de alcoholes grasos tales como lauril-sulfato de sodio, sales sódicas de sulfosuccinatos tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes tales como monoestearato de glicerina, éteres de alcoholes grasos con polioxietileno, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®), cloruro de benzalconio y triglicéridos etoxilados. Se da preferencia a lauril-sulfato de sodio.

30 Lubricantes incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, dibehenato de glicerina, diestearato de glicerina, dipalmitoestearato de glicerilo, polioxil-8 diglicéridos de behenoilo, aceite mineral, y polietilenglicol. Se da preferencia a estearato de magnesio.

Además, el recubrimiento de la composición farmacéutica de la presente invención comprende opcionalmente uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como plastificantes, colorantes, opacificantes, agentes antiadherentes, agentes dispersantes y agentes de suspensión.

Todas las publicaciones, solicitudes y patentes citadas antes y más adelante se incorporan a la presente por referencia.

40 Los datos de peso son porcentajes en peso y las partes son partes en peso, a menos que se declare algo diferente.

#### Ejemplos

Ejemplo 1: Tableta recubierta que comprende refametinib

##### a) Granulación

45 Para la fabricación de tabletas de 20 mg y 30 mg, fue preparada una solución de 0.050 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg de lauril-sulfato de sodio en 2.30 kg de agua. A continuación fueron adicionados 0.417 kg de refametinib micronizado a esta solución y suspendidos de manera homogénea. Usando un granulador de lecho fluidizado, la suspensión resultante fue rociada sobre un lecho de polvo de 1.79 kg de manitol y 0.125 kg de croscarmelosa sódica a una temperatura de producto de 28-34°C.

50 Para la fabricación de tabletas de 50 mg fue preparada una solución de 0.050 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg de lauril-sulfato de sodio en 2.30 kg de agua. A continuación se adicionaron 0.500 kg de refametinib micronizado a esta

solución y se suspendieron de manera homogénea. Usando un granulador de lecho fluidizado, la suspensión resultante fue rociada sobre un lecho de polvo de 1.70 kg de manitol y 0.125 kg de croscarmelosa sódica a una temperatura de producto de 28-34°C.

b) Elaboración de tabletas

5 Los granulados del paso a) fueron tamizados en 0.8 mm. A continuación, los granulados fueron mezclados con 0.075 kg de croscarmelosa sódica y 0.031 kg de estearato de magnesio. Estas mezclas listas para prensarse fueron comprimidas con una prensa rotatoria para tabletas para obtener tabletas que contenían 20 mg, 30 mg y 50 mg de refametinib, respectivamente.

c) Recubrimiento con película

10 Para recubrir las tabletas de 20 mg fueron dispersados de manera homogénea 52.7 g de hipromelosa 5 cP, 10.6 g de talco, 38.8 g de dióxido de titanio y 2.1 g de amarillo de óxido férrico en 0.590 kg de agua.

Para recubrir las tabletas de 30 mg se dispersaron de manera homogénea 42.1 g de hipromelosa 5 cP, 8.5 g de talco, 22.9 g de dióxido de titanio y 9.9 g de amarillo de óxido férrico en 0.470 kg de agua.

15 Para recubrir las tabletas de 50 mg se dispersaron de manera homogénea 40.5 g de hipromelosa 5 cP, 8.1 g de talco y 31.4 g de amarillo de óxido ferroso en 0.450 kg de agua.

Estas suspensiones de recubrimiento fueron rociadas sobre las tabletas de 20 mg, 30 mg y 50 mg, respectivamente, del paso b) en un tambor recubridor perforado a una temperatura del aire de salida de 40-55°C. El procedimiento de recubrimiento dio lugar a tabletas recubiertas de manera uniforme que tenían una superficie lisa. No pudieron observarse defectos de recubrimiento.

20 Tabla 1: Composición de tabletas del ejemplo 1 que contienen refametinib

	Tableta 20 mg	Tableta 30 mg	Tableta 50 mg
	[mg/tableta]	[mg/tableta]	[mg/tableta]
<b>CORE</b>			
Refametinib micronizado	20.00	30.00	50.00
Manitol	85.73	128.60	170.32
Croscarmelosa sódica	9.60	14.40	20.00
Lauril-sulfato sódico	0.77	1.15	1.55
Hipromelosa 5 cP	2.40	3.60	5.00
Estearato de magnesio	1.50	2.25	3.13
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Hipromelosa 5 cP	2.53	3.03	4.05
Talco	0.51	0.61	0.81
Amarillo de óxido férrico	0.10	0.71	3.14
Óxido de titanio	1.86	1.65	-
Suma	125.00	186.00	258.00
Formato de tableta	Redonda	Redonda	redonda
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Dimensiones de la tableta	diámetro: 7 mm	diámetro: 8 mm	diámetro: 9 mm

Ejemplo 2: Tableta recubierta que comprende refametinib

a) Granulación

25 Para la fabricación de tabletas de 20 mg y 30 mg fue preparada una solución de 0.089 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg lauril-sulfato de sodio en 1.55 kg de agua. Usando un granulador de lecho fluidizado esta solución fue rociada sobre un lecho de polvo de 0.400 kg de refametinib micronizado, 1.66 kg de manitol y 0.120 kg de croscarmelosa sódica a una temperatura de producto de 28-34°C.

30 Para la fabricación de tabletas de 50 mg fue preparada una solución de 0.089 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg de lauril-sulfato de sodio en 1.55 kg de agua. Usando un granulador de lecho fluidizado esta solución fue rociada sobre un lecho de polvo de 0.485 kg de refametinib micronizado, 1.59 kg de manitol y 0.121 kg de croscarmelosa sódica a una temperatura de producto de 28-34°C.

b) Elaboración de tabletas

- Los granulados del paso a) fueron tamizados en 0.8 mm. A continuación el granulado destinado para la fabricación de tabletas de 20 mg o 30 mg fue mezclado con 0.072 kg de croscarmelosa sódica y 0.048 kg de estearato de magnesio. Esta mezcla lista para prensarse fue comprimida en una prensa rotatoria de tabletas para obtener tabletas que contenían 20 mg y 30 mg de refametinib. El granulado para las tabletas de 50 mg fue mezclado con 0.073 kg de croscarmelosa sódica y 0.049 kg de estearato de magnesio. Esta mezcla lista para prensarse fue comprimida en una prensa rotatoria de tabletas para obtener tabletas que contenían 50 mg de refametinib.
- 5 c) Recubrimiento con película
- Para recubrir tabletas de 20 mg se dispersaron de manera homogénea 50.6 g de hipromelosa 5 cP, 10.2 g de talco, 37.2 g de dióxido de titanio y 2.0 g de amarillo de óxido férrico en 0.570 kg de agua.
- 10 Para recubrir las tabletas de 30 mg se dispersaron de manera homogénea 40.7 g de hipromelosa 5 cP, 8.2 g de talco, 22.2 g de dióxido de titanio y 9.5 g de amarillo de óxido férrico en 0.460 kg de agua.
- Para recubrir las tabletas de 50 mg se dispersaron de manera homogénea 39.2 g de hipromelosa 5 cP, 7.8 g de talco y 30.4 g de amarillo de óxido férrico en 0.440 kg de agua.
- 15 Estas suspensiones de recubrimiento fueron rociadas sobre las tabletas de 20 mg, 30 mg y 50 mg, respectivamente, del paso b) en un recubridor de tambor perforado a una temperatura de aire de salida de 40-55°C. El procedimiento de recubrimiento dio lugar a tabletas uniformemente recubiertas con una superficie lisa. No pudieron observarse defectos de recubrimiento.

Tabla 2: Composición de tabletas del ejemplo 2 que contiene refametinib

	Tableta 20 mg [mg/tableta]	Tableta 30 mg [mg/tableta]	Tableta 50 mg [mg/tableta]
<b>NÚCLEO</b>			
Refametinib micronizado	20.00	30.00	50.00
Manitol	82.80	124.20	164.20
Croscarmelosa sódica	9.60	14.40	20.00
Lauril-sulfato sódico	0.77	1.16	1.60
Hipromelosa 5 cP	4.43	6.64	9.20
Estearato de magnesio	2.40	3.60	5.00
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Hipromelosa 5 cP	2.53	3.03	4.05
Talco	0.51	0.61	0.81
Amarillo de óxido férrico	0.10	0.71	3.14
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Óxido de titanio	1.86	1.65	-
Suma	125.00	186.00	258.00
Formato de tableta	Redonda	Redonda	redonda
Dimensiones de la tableta	diámetro: 7 mm	diámetro: 8 mm	diámetro: 9 mm

- 20 Ejemplo 3: Tableta recubierta que comprende refametinib

a) Granulación

- Para la fabricación de tabletas de 20 mg y 30 mg fue preparada una solución de 0.096 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg de lauril-sulfato de sodio en 2.30 kg de agua. A continuación fueron adicionados 0.417 kg de refametinib micronizado a esta solución y suspendidos de manera homogénea. Usando un granulador de lecho fluidizado, la suspensión resultante fue rociada sobre un lecho de polvo de 1.84 kg de manitol a una temperatura de producto de 28-34°C.
- 25 Para la fabricación de tabletas de 50 mg fue preparada una solución de 0.092 kg de hipromelosa 5 cP y 0.016 kg de lauril-sulfato de sodio en 2.30 kg de agua. A continuación fueron adicionados 0.500 kg de refametinib micronizado a esta solución y suspendidos de manera homogénea. Usando un granulador de lecho fluidizado, la suspensión resultante fue rociada sobre un lecho de polvo de 1.77 kg de manitol a una temperatura de producto de 28-34°C.

- 30 b) Elaboración de tabletas

Los granulados del paso a) fueron tamizados en 0.8 mm. A continuación los granulados para las tabletas de 20 mg y 30 mg fueron mezclados con 0.096 kg de croscarmelosa sódica y 0.031 kg de estearato de magnesio. El granulado para las tabletas de 50 mg fue mezclado con 0.092 kg de croscarmelosa sódica y 0.031 kg de estearato de magnesio. Las



mezclas resultantes listas para prensarse fueron comprimidas en una prensa rotatoria de tabletas para obtener tabletas que contenían 20 mg, 30 mg y 50 mg de refametinib, respectivamente.

c) Recubrimiento con película

5 Para recubrir las tabletas de 20 mg fueron dispersados de manera homogénea 104.2 g de Opadry™ II 85G32407 amarillo en 0.590 kg de agua.

Para recubrir las tabletas de 30 mg se dispersaron de manera homogénea 83.4 g de Opadry™ II 85G32407 amarillo en 0.470 kg de agua.

Para recubrir las tabletas de 50 mg se dispersaron de manera homogénea 80.0 g de Opadry™ II 85G32407 amarillo en 0.450 kg de agua.

10 Estas suspensiones de recubrimiento fueron rociadas sobre las tabletas de 20 mg, 30 mg y 50 mg, respectivamente, del paso b) en un recubridor de tambor perforado a una temperatura de aire de salida de 35-45°C. El procedimiento de recubrimiento dio lugar a tabletas uniformemente recubiertas con una superficie lisa. No pudieron observarse defectos de recubrimiento.

15 Opadry™ II 85G32407 amarillo comercialmente disponible contiene alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) [44% en peso de la mezcla total], polietilenglicol (PEG 3350) [12.4% en peso de la mezcla total], lecitina (soja), óxido férrico, dióxido de titanio y talc.

Tabla 3: Composición de tabletas del ejemplo 3 que contienen refametinib

	Tableta 20 mg [mg/tableta]	Tableta 30 mg [mg/tableta]	Tableta 50 mg [mg/tableta]
<b>NÚCLEO</b>			
Refametinib micronizado	20.00	30.00	50.00
Manitol	88.51	132.78	176.86
Croscarmelosa sódica	4.61	6.91	9.23
Lauril-sulfato sódico	0.77	1.15	1.55
<b>NÚCLEO</b>			
Hipromelosa 5 cP	4.61	6.91	9.23
Magnesiumstearat	1.50	2.25	3.13
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Opadry II 85G32407 amarillo	5.00	6.00	8.00
Suma	125.00	186.00	258.00
Formato de tableta	Redonda	redonda	redonda
Dimensiones de la tableta	diámetro: 7 mm	diámetro: 8 mm	diámetro: 9 mm

Ejemplo comparativo A: Tableta recubierta con un recubrimiento estándar de HPMC para comparación

20 Los núcleos de tableta equivalentes a las tabletas no recubiertas, fabricadas tal como se describe en el ejemplo 3 (a-b) fueron fabricadas y recubiertas con película tal como sigue:

Para recubrir las tabletas de 20 mg se dispersaron de manera homogénea 62.5 g de hipromelosa 15 cP, 20.8 g de PEG 3350, 19.8 g de dióxido de titanio y 1.0 g de amarillo de óxido férrico en 1.28 kg de agua.

25 Para recubrir las tabletas de 30 mg se dispersaron de manera homogénea 50.0 g de hipromelosa 15 cP, 16.7 g de PEG 3350, 11.7 g de dióxido de titanio y 5.0 g de amarillo de óxido férrico en 1.03 kg de agua.

Para recubrir las tabletas de 50 mg se dispersaron de manera homogénea 48.0 g de hipromelosa 15 cP, 16.0 g PEG 3350 y 16.0 g de amarillo de óxido férrico en 0.98 kg de agua.

30 Estas suspensiones de recubrimiento fueron rociadas sobre los núcleos de tabletas de 20 mg, 30 mg y 50 mg, respectivamente, en un recubridor de tambor perforado a una temperatura de aire de salida de 40-55°C. El procedimiento de recubrimiento dio lugar a tabletas recubiertas de manera uniforme, con una superficie lisa. No pudieron observarse defectos de recubrimiento.

Tabla 4: Composición de tabletas del ejemplo comparativo A que contenían refametinib

	Tableta 20 mg	Tableta 30 mg	Tableta 50 mg
	[mg/tableta]	[mg/tableta]	[mg/tableta]
<b>NÚCLEO</b>			
Refametnib micronizado	20.00	30.00	50.00
Manitol	88.51	132.78	176.86
Croscarmelosa sódica	4.61	6.91	9.23
Lauril-sulfato sódico	0.77	1.15	1.55
Hipromelosa 5 cP	4.61	6.91	9.23
Estearato de magnesio	1.50	2.25	3.13
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Hipromelosa 15 cP	3.00	3.60	4.80
PEG 3350	1.00	1.20	1.60
Amarillo de óxido férrico	0.05	0.36	1.60
Óxido de titanio	0.95	0.84	-
Suma	125.00	186.00	258.00
Formato de tableta	Redonda	Redonda	Redonda
<b>RECUBRIMIENTO</b>			
Dimensiones de la tableta	diámetro: 7 mm	diámetro: 8 mm	diámetro: 9 mm

Resultados del ensayo:

Comparación entre ejemplos 1 a 3 y ejemplo comparativo A

5 A continuación se presenta a manera de ejemplo una comparación de los resultados de disolución de la concentración de las formulaciones de 30 mg de los ejemplos 1-3 y el ejemplo A. sin embargo, las conclusiones sacadas son válidas también para las otras concentraciones ya que también se encontraron resultados comparables para las tabletas de 20 mg y 50 mg.

10 Se realizaron ensayos de disolución (aparato con paletas, 900 mL de HCl de 0.1 M con lauril-sulfato de sodio de 0.05%, 75 rpm, 37°C) con los núcleos de tabletas no recubiertas y las tabletas recubiertas de los ejemplos 1-3 y ejemplo A inmediatamente después de la fabricación. Además, las tabletas recubiertas fueron almacenadas en condiciones de estrés (40°C/75% de humedad relativa) en un material de envasado estándar permeable a la humedad (botellas de HDPE) por un período de almacenamiento de al menos 2 meses. Después de almacenar a temperatura y humedad elevadas, las tabletas recubiertas se sometieron nuevamente al ensayo de disolución (Fig. 1-4).

15 Para todos los ejemplos dados, la disolución de las tabletas no fue influenciada significativamente por aplicación de un recubrimiento, independientemente del tipo de recubrimiento aplicado.

20 Sin embargo, el almacenamiento en condiciones de estrés condujo a un deterioro significativo de la disolución de las tabletas del ejemplo comparativo A que estaban recubiertas con un recubrimiento estándar de HPMC (Fig 4). Al almacenar a 40°C/75% de humedad relativa durante 2 meses, la cantidad de fármaco liberada después de 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos fue reducida en 14.5%, 13.2% y 8.5%, respectivamente, lo cual indicó una inestabilidad severa durante el almacenamiento para las tabletas recubiertas del ejemplo comparativo A.

Aplicando un sistema diferente de recubrimiento según los ejemplos 1, 2 y 3 de la presente invención sobre el mismo núcleo de tableta o uno comparable, se logran una formulación estable. La disolución de tabletas recubiertas de los ejemplos 1, 2 y 3 no fue afectada adversamente mediante almacenamiento a 40°C/75% de humedad relativa durante 2 o 3 meses respectivamente (Fig. 1-3).

25 De manera sorprendente, cantidades significativas del plastificantes polietilenglicol 3350 en el recubrimiento, tal como están presentes en muchos recubrimientos estándar a base de hidroxipropilmetilcelulosa, deterioran significativamente la estabilidad de las tabletas de liberación inmediata de refametnib. Después de almacenar en condiciones de estrés de humedad (almacenamiento abierto a 40°C, 75% de humedad relativa (h.r.)), Las tabletas que contienen cantidades significativas de polietilenglicol 3350 muestran una liberación del fármaco claramente más lenta y menos completa. La disolución en la fase inicial es significativamente más lenta (Fig. 5 y 6) y la meseta de la disolución alcanzada después de 60 minutos es significativamente más baja en comparación con tabletas de refametnib del ejemplo 2 con el recubrimiento sin polietilenglicol (Fig 5).

Por consiguiente, de acuerdo con una forma de realización, la presente invención también se refiere a un método para preparar una tableta recubierta tal como se ha definido aquí, que comprende los siguientes pasos:

35 a) granulación en la cual:

- i) dicho aglutinante y dicho agente humectante se colocan en agua y se disuelven, proporcionando de esta manera un líquido de granulación;
- 5 ii) dicho líquido de granulación se aplica, por ejemplo rociando sobre una mezcla de refametinib micronizado polimorfo A; dicho agente de carga/aglutinante seco y dicho desintegrante, por ejemplo como un lecho de polvo, en un granulador de lecho fluidizado, por ejemplo, a una temperatura tal como de 20 a 35°C por ejemplo, preferiblemente de 28 a 34°C;
- lo que proporciona de esta manera un material granulado que contiene refametinib;
- b) elaboración de tabletas, en la cual:
- i) dicho material granulado es tamizado hasta un tamaño adecuado tal como, por ejemplo, 0.5 a 1.0 mm, preferiblemente 0.8 mm, proporcionando de esta manera un material granulado que contiene refametinib tamizado.
- 10 ii) mezclar dicho material granulado que contiene refametinib tamizado con dicho desintegrante y dicho lubricante, lo cual proporciona de esta manera una mezcla que contiene refametinib lista para prensarse;
- iii) comprimir dicha mezcla que contiene refametinib para obtener tabletas, tales como en una prensa rotatoria de tabletas por ejemplo, lo cual proporciona de esta manera tabletas no recubiertas que contienen refametinib, las cuales contienen 10, 20, 30 o 50 mg de refametinib, por ejemplo;
- 15 c) recubrimiento con película, en el cual:
- i) se dispersa dicho formador de película que mantiene la estabilidad, dicho agente antiadherente, dicho opacificante y dichos colorantes así como también opcionalmente dichos plastificantes en agua, lo cual proporciona de esta manera una dispersión de recubrimiento;
- 20 ii) aplicar, rociando por ejemplo, dicha dispersión de recubrimiento sobre dichas tabletas no recubiertas que contienen refametinib, por ejemplo en un recubridor de tambor perforado, a una temperatura de 35 a 60°C por ejemplo, preferiblemente de 40 a 55°C;
- lo cual proporciona de esta manera tabletas recubiertas de la presente invención tal como se han definido aquí.
- De acuerdo con una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una tableta recubierta tal como se ha definido aquí, que comprende los siguientes pasos:
- 25 a) granulación, en la cual:
- i) dicho aglutinante y dicho agente humectante se colocan en agua y se disuelven para formar una solución en la cual se suspende dicho refametinib, lo cual proporciona de esta manera una suspensión de granulación que contiene refametinib;
- 30 ii) se aplica dicha suspensión de granulación que contiene refametinib, por ejemplo rociando a dicha mezcla de agente de carga/aglutinante seco y dicho desintegrante, por ejemplo en un lecho de polvo, en un granulador de lecho fluidizado por ejemplo, a una temperatura de 20 a 35°C por ejemplo, preferiblemente de 28 a 34°C;
- lo cual proporciona de esta manera un material granulado que contiene refametinib;
- b) elaboración de tabletas, en la cual:
- 35 i) dicho material granulado se tamiza a tamaño adecuado tal como 0.5 a 1.0 mm por ejemplo, preferiblemente 0.8 mm, lo cual proporciona de esta manera un material granulado tamizado que contiene refametinib;
- ii) se mezcla dicho material granulado, tamizado que contiene refametinib con dicho desintegrante y dicho lubricante, lo cual proporciona de esta manera una mezcla lista para prensarse que contiene refametinib;
- 40 iii) se comprime dicha mezcla que contiene refametinib para obtener tabletas, en una prensa rotatoria para tabletas, por ejemplo, lo cual proporciona de esta manera tabletas no recubiertas que contienen refametinib, que contienen 10, 20, 30 o 50 mg de refametinib, por ejemplo;
- c) recubrimiento con película, en la cual:
- i) se dispersa dicho formador de película que mantiene la estabilidad, dicho agente antiadherente, dicho opacificantes y dichos colorantes en agua, así como también opcionalmente dichos plastificantes, lo cual proporciona de esta manera una dispersión de recubrimiento;

ii) se aplica, rociando por ejemplo, dicha dispersión de recubrimiento sobre dichas tabletas no recubiertas que contienen refametinib, por ejemplo en un recubridor de tambor perforado, a una temperatura de 35 a 60°C, por ejemplo, preferiblemente de 40 a 55°C;

lo cual proporciona de esta manera tabletas recubiertas de la presente invención tal como se definen aquí.

5 Terapia de combinación

Las tabletas recubiertas de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales donde la combinación no causa efectos inaceptables. La presente invención también se refiere a tales combinaciones.

10 "Combinación", para los propósitos de la invención, significa no sólo una forma de dosificación que contiene todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas) y paquetes de combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también los componentes que se administran simultánea o sucesivamente, siempre que se empleen para la profilaxis o el tratamiento de la misma enfermedad.

15 Por ejemplo, las tabletas recubiertas de esta invención pueden combinarse con agentes antihiperproliferativos conocidos o con otros agentes para tratar otras indicaciones y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Agentes para otra indicación incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica o antihormonas.

20 De acuerdo con una forma de realización, la presente invención se refiere combinaciones farmacéuticas que comprenden:

- una tableta recubierta de la presente invención tal como se ha definido aquí, y
- uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes quimioterapéuticos anticancerosos.

El término "agentes quimioterapéuticos anticancerosos" incluye pero no se limita a:

25 <sup>131</sup>I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, copanlisib (BAY 80-6946), BAY 1000394, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftiox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicin + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetate de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas con I-<sup>125</sup>, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequin, oxaliplatino, terapia con gen p53, paclitaxel, palifermina, smilla con paladio-<sup>103</sup>, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-<sup>90</sup>, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina, o una combinación de los mismos.

55 El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleuquina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina,

tríóxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, copanlisib (BAY 80-6946), BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogéno, denileuquina diftiox, depomedrol, deslorelinea, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoyetina alfa, epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasteride, fligrastrim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelinea, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxíurea, ibritumomab tiuxetán, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitrilo, lapatinib, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica de ácido levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbrazina, procrít, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargamostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, estimalamer zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crinátol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinide, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelinea, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreotide, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronatp disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotide, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden adicionarse a la composición incluyen, pero no se limitan a compuestos listados en los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición del Merck Index, (1996), que se incorpora a la presente descripción a modo de referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxíurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbrazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman (novena edición), editor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora a la presente descripción por referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a otros agentes anticancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Las tabletas recubiertas de la presente invención también pueden administrarse en combinación con productos terapéuticos proteicos. Dichos compuestos terapéuticos proteicos, adecuados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a un interferón (por ejemplo, interferón .alfa., .beta., o .gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonistas, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftiox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos a base de L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-

1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGRhTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab enlazado a radioisótopos que emiten partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin - 5 cáncer de próstata, Javelin - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Anticuerpos monoclonales útiles como producto terapéuticos proteicos incluyen, pero no se limitan a muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, 10 ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab y infliximab.

Las tabletas recubiertas de la presente invención también pueden combinarse con agentes terapéuticos biológicos tales como anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxán, erbitux, herceptina), o proteína recombinantes.

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden:

15 - una tableta recubierta de la presente invención tal como se ha definido aquí;

y

20 - uno o más agentes seleccionados de: un taxano, tal como docetaxel, paclitaxel, lapatinib, sunitinib, o taxol; una epotilona, tal como ixabepilona, patupilona, o sagopilona; mitoxantrona; predinisolona; dexametasona; estramustina; vinblastina; vincristina; doxorubicina; adriamicina; idarubicina; daunorubicina; bleomicina; etopósido; ciclofosfamida; ifosfamida; procarbazona; melfalán; 5-fluorouracilo; capecitabina; fludarabina; citarabina; ara-C; 2-cloro-2'-deoxiadenosina; tioguanina; un anti-andrógeno, tal como flutamida, acetato de ciproterona, o bicalutamida; bortezomib; un derivado de platino tal como cisplatino, o carboplatino; clorambucilo; metotrexato; y rituximab.

25 Las tabletas recubiertas de la presente invención también pueden combinarse con agentes anti-angiogénesis tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o anti-hormonas o inhibidores de enzima metabólica esteroide.

En términos generales el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con una tableta recubierta de la presente invención servirá para:

(1) producir mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, si se compara con la administración de cada agente solo,

30 (2) proveer la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proveer un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapia de un solo agente y otras determinadas terapias combinadas,

35 (4) proveer un tratamiento de espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) proveer un índice más alto de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proveer un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con tratamientos estándar de quimioterapia,

(7) proveer un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o

40 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como aquellos de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos donde otras combinaciones de agentes anticáncer producen efectos antagónicos.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

45 En una forma de realización distinta de la presente invención puede usarse una tableta recubierta de acuerdo con la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto según la presente invención, antes de tratar la célula con radiación, vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de la invención.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método para matar una célula, en cuyo caso a la célula se administran uno o más compuestos recubiertos de la invención en combinación con radioterapia convencional.

5 La presente invención también proporciona un método para volver una célula más susceptible a la muerte celular, en cuyo caso la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un método, o una combinación de los mismos, para causar daño al ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

10 En una forma de realización, una célula se mata tratando la célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar la célula. Agentes perjudiciales para el ADN, que son útiles en la presente invención, incluyen pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos (por ejemplo cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

15 En otra realización, se mata una célula tratando de la célula con al menos un método que causa o inducen daño en el ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a la activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía se activa, inhibiendo una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía se inhibe e induciendo un cambio bioquímico en una célula, en cuyo caso el cambio da lugar a daños en el ADN. A modo de un ejemplo no limitante, puede inhibirse una vía de reparación de ADN en una célula, por lo cual se impide la reparación del daño de ADN y da lugar a una acumulación anormal de daño de ADN en una célula.

20 En un aspecto de la invención se administra un compuesto de la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto de la invención se administra un compuesto de la invención a una célula de manera concomitante con la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención se administra un compuesto de la invención a una célula inmediatamente después de haber comenzado radiación o de otra inducción de daño al ADN en la célula.

25 En otro aspecto, la célula se encuentra in vitro. En otra realización, la célula se encuentra in vivo.

30 Como ya se mencionó antes, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben efectivamente MKNK-1 y, por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que se acompañan de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las cuales el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolados, la respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores de tórax que incluyen tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

40 Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca una tableta recubierta de la presente invención tal como se ha definido aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, tal como se ha mencionado antes.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por lo tanto, el uso de una tableta recubierta de la presente invención tal como se ha definido aquí, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

45 Las enfermedades a las que se hizo referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en las cuales el crecimiento, la proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, la respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por allo-MEK, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

55 El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", tal como se usa aquí debe entenderse

preferiblemente con el significado de una respuesta que es menor o mayor a la normal y que se asocia con, es responsable de, o da lugar a, la patología de dichas enfermedades.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en cuyo caso las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

5 Método para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención se refiere a un método para usar las tabletas recubiertas de la presente invención, tal como se han definido aquí, para tratar trastornos hiper-proliferativos en mamíferos. Dichas tabletas recubiertas pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que la necesite, incluyendo un humano, una tableta recubierta de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero, un polimorfo, un metabolito, un hidrato, un solvato o un éster de los mismos, etc. que es efectivo para tratar el trastorno. Los trastornos hiper-proliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Aquellos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma globular invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

20 Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como también tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como también sarcoma del útero.

25 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

30 Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel, y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

35 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de los labios y de la cavidad oral y células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con SIDA, linfoma distinto de Hodgkin, linfomas cutáneos de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

40 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabiomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

45 El término "tratar" o "tratamiento" tal como se expone en todo este documento se usa convencionalmente; por ejemplo, el manejo o el cuidado de un sujeto para el propósito de combatir, aliviar, reducir, aminorar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos de tratamiento de trastornos por cinasas



La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad de cinasa extracelular mitogénica aberrante que incluye, pero no se limita a apoplejía, insuficiencia cardiaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis cística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, choque séptico o asma

- 5 Las cantidades efectivas de tabletas recubiertas de la presente invención pueden usarse para tratar tales trastornos, que incluyen aquellas enfermedades (por ejemplo cáncer) mencionadas en la sección anterior de antecedentes. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades pueden tratarse con tabletas recubiertas de la presente invención, de manera independiente del mecanismo de acción y/o de la relación entre la cinasa y el trastorno.

- 10 La frase "actividad de cinasa aberrante" o "actividad de tirosina cinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido que este codifica. Ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o del polipéptido; la amplificación del gen; las mutaciones que producen actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones, etc. de genes.

- 15 La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente las cinasa extracelular de mitógeno, que comprenden administrar una cantidad efectiva de tabletas recubiertas de la presente invención, las cuales incluyen sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos, y formas diaestereoisoméricas de los mismos. La actividad de cinasa puede inhibirse en células (por ejemplo, in vitro), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

#### Métodos para tratar trastornos angiogénicos

- 20 La presente invención también proporciona métodos para tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anormal.

- 25 La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de la pre- madurez [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis en un stent, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso neoplásico promueve el crecimiento, lo cual conduce a un agrandamiento rápido de tumores y a metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para las células renegadas, lo cual estimula la metástasis y como consecuencia dispersan del cáncer. Por lo tanto, las tabletas recubiertas de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o impedir cualquiera de los trastornos de angiogénesis antes mencionados, por ejemplo inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación celular endotelial u otros tipos involucrados en la angiogénesis, así como también
- 35 causando la muerte celular o apoptosis de tales tipos de células.

#### Dosis y administración

- 40 Con base en las técnicas de laboratorio estándar que se conocen para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación efectiva de las tabletas recubiertas de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que va a administrarse en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones tales como las tabletas recubiertas particulares y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición tratada.
- 45

- 50 La cantidad total de refametinib que va a administrarse oralmente generalmente varía en un rango de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo desde una a tres veces al día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del medicamento" durante el cual un paciente no es dosificado con un medicamento durante un cierto período de tiempo puede ser benéfico para el balance total entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutánea las y parenterales,
- 55 y el uso de técnicas de fusión será preferiblemente desde 0.01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferiblemente desde 0.01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferiblemente desde 0.01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de

dosificación tópica diaria promedio será preferiblemente desde 0.1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces diariamente. La concentración transdérmica será preferiblemente la que se requiera para mantener una dosis diaria desde 0.01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será preferiblemente desde 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

- 5 Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará según la naturaleza y la severidad de la condición según sea determinada por el médico encargado del diagnóstico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, el índice de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo deseado de tratamiento y la cantidad de dosis de una tableta recubierta de la presente invención pueden determinarse por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.
- 10

Preferiblemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

- 15 Las tabletas recubiertas de la presente invención pueden usarse en particular en terapia y prevención, es decir en profilaxis del crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas, con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

**REIVINDICACIONES**

1. Una tableta recubierta que comprende:
- un núcleo que comprende:
    - o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 5 o uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables; y
- un recubrimiento sin polietilenglicol que mantiene la estabilidad, que comprende:
    - o un formador de película que mantiene la estabilidad que es hidroxipropil metilcelulosa;
    - o opcionalmente, otro formador de película que mantiene la estabilidad;
    - o y, opcionalmente,
- 10 o uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables.
2. La tableta recubierta según la reivindicación 1, que se caracteriza porque dicho otro formador de película que mantiene la estabilidad se selecciona del grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato, un copolímero de dimetilaminometacrílico y un éster neutro de ácido metacrílico, un polímero de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, un copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, y mezclas de los mismos, preferiblemente alcohol polivinílico (PVA).
- 15 3. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza porque dicha hidroxipropilmetilcelulosa se presenta en una cantidad de 30 a 100%, preferiblemente 40 a 55%, en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.
- 20 4. Una tableta recubierta que comprende:
- un núcleo que comprende:
    - o refametinib, un hidrato, solvato, polimorfo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 25 o uno o más excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables; y
- un recubrimiento que mantiene la estabilidad que comprende:
    - o un formador de película que mantiene la estabilidad que es alcohol polivinílico, particularmente alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado;
- 30 o opcionalmente, otro formador de película que mantiene la estabilidad;
- o un plastificante que es polietilenglicol;
  - o y, opcionalmente,
  - o uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables.
- 35 5. La tableta recubierta según la reivindicación 1 o 4, que se caracteriza porque dicho refametinib se encuentra en forma micronizada.
6. La tableta recubierta según la reivindicación 1 o 4, que se caracteriza porque dicho refametinib se encuentra en la forma de polimorfo A.
7. La tableta recubierta según la reivindicación 4, que se caracteriza porque dicho formador de película que mantiene la estabilidad es alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA) y se presenta en una cantidad de 40 a 55%, preferiblemente en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.
- 40 8. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 7, que se caracteriza porque dicho otro formador de película que mantiene la estabilidad se selecciona del grupo que consiste en: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

- metilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo sacarosa, poliacrilato y polimetacrilato, un copolímero de ácido dimetilaminometacrílico y un éster neutro de ácido metacrílico, un polímero de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, un copolímero de éster etílico de ácido acrílico y éster metílico de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico y éster metílico de ácido acrílico, glucosa líquida, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, y mezclas de los mismos.
- 5
9. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se caracteriza porque dichos excipientes, uno o más, farmacéuticamente aceptables de recubrimiento, que se presentan en dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad se selecciona(n) del grupo que consiste en:
- 10
- \* uno o más plastificantes, seleccionados del grupo que consiste en: propilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, glicerina, maltitol, xilitol, manitol, eritritol, trioleato de glicerina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, triacetato de glicerilo, ácido esteárico, triglicéridos de cadena media y mezclas de los mismos;
- \* uno o más colorantes seleccionados del grupo que consiste en: rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico, negro de óxido férrico, dióxido de titanio, indigotina, amarillo anaranjado FCF, tartrazina, eritrosina, amarillo de quinolina, negro de humo, antocianina, riboflavina, carmina, curcumina, clorofila, caroteno, y mezclas de los mismos, preferiblemente dióxido de titanio y un óxido férrico, tal como amarillo de óxido férrico, rojo de óxido férrico y/o negro de óxido férrico, más preferiblemente un óxido férrico y dióxido de titanio;
- 15
- \* uno o más agentes antiadherentes seleccionados del grupo que consiste en: talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, lecitina, lecitina de soja, aceite mineral, cera de carnauba, monodiglicéridos acetilados y/o polisorbato y mezclas de los mismos, preferiblemente talco, lecitina, lecitina de soja y/o polisorbato, y mezclas de los mismos, más preferiblemente talco, lecitina y lecitina de soja; y
- 20
- \* uno o más opacificantes seleccionados del grupo que consiste en: talco y dióxido de titanio.
10. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza porque dicho(s) excipiente(s), uno o más, de núcleo farmacéuticamente aceptable(s), que se presentan en dicho núcleo se selecciona(n) del grupo que consiste en:
- 25
- \* uno o más agentes de carga o aglutinantes secos seleccionados del grupo que consiste en: celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, etilcelulosa, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, caolín, trisilicato de magnesio, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa, dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltodextrinas, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio y almidón, preferiblemente celulosa microcristalina, manitol, y/o lactosa, más preferiblemente manitol, celulosa microcristalina y/o lactosa;
- 30
- \* uno o más desintegrantes seleccionados del grupo que consiste en: croscarmelosa sódica, crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada), glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, poliacrilina potásica, ácido algínico, alginato de sodio, almidón parcialmente hidrolizado, carboximetil-almidón sódico y almidón, preferiblemente croscarmelosa sódica y/o crospovidona, más preferiblemente croscarmelosa sódica;
- 35
- \* uno o más tensioactivos, particularmente un agente humectante seleccionado del grupo que consiste en: heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, estearato de polioxietileno, nonoxinol 9, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, ésteres de ácido graso y sorbitán, polisorbatos, sales sódicas de sulfatos de alcohol graso, sales sódicas de sulfosuccinatos, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes tales como monoestearato de glicerina, éteres de alcoholes grasos con polioxietileno, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®), cloruro de benzalconio y triglicéridos etoxilados, preferiblemente lauril-sulfato de sodio;
- 40
- \* uno o más aglutinantes (para granulación en húmedo) seleccionados del grupo que consiste en: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, povidona (polivinilpirrolidona, PVP), alcohol polivinílico, poliacrilatos, gelatina, glucosa líquida, goma arábiga, ácido algínico y almidón pregelatinizado, preferiblemente un aglutinante hidrofílico que es soluble en el líquido acuoso de granulación, más preferiblemente hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) y/o polivinilpirrolidona, más preferiblemente todavía hipromelosa;
- 45
- \* uno o más lubricantes seleccionados del grupo que consiste en: estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, dibehenato de glicerina, diestearato de glicerina, dipalmitoestearato de glicerilo, polioxil-8 diglicéridos de behenoilo, aceite mineral, y polietilenglicol, preferiblemente estearato de magnesio.
- 50
11. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 9, o 10, la cual comprende:

- un núcleo que comprende:
  - refametinib, que es polimorfo A micronizado; y
  - excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables, los cuales son:
- 5 • un agente de carga y aglutinante seco, que es manitol, que preferiblemente se presenta en una cantidad de 0 a 95%, más preferiblemente 30 a 80%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- un desintegrante, que es crocarmelosa sódico, preferiblemente contenido en una cantidad de 0 a 15%, más preferiblemente 3 a 10%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- un tensioactivo, que es lauril-sulfato de sodio que se presenta preferiblemente en una cantidad de 0.5 a 1%, más preferiblemente 0.1 a 2%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- 10 • un aglutinante, que es hipromelosa, que se presenta preferiblemente en una cantidad de 0 a 15%, más preferiblemente 0.5 a 8%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- un lubricante, que es estearato de magnesio, preferiblemente contenido en una cantidad de 0 a 5%, más preferiblemente 0.2 a 3%, en peso del peso total de dicho núcleo;
- y
- 15 • un recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad, que comprende:
  - un formador de película que mantiene la estabilidad que es:
    - hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa (HPMC)), preferiblemente presente en una cantidad de 30 a 100%, más preferiblemente 40 a 55%, en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad; y, opcionalmente,
  - 20 ▪ excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:
    - un colorante que es un óxido férrico o dióxido de titanio, preferiblemente presente en una cantidad de 10 a 50% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad;
    - un agente antiadherente, que es talco, preferiblemente presente en una cantidad de 1 a 40%, más preferiblemente 3 a 25%, en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad; y
  - 25 • un opacificante, que es talco y/o dióxido de titanio, preferiblemente presente en una cantidad de 10 a 60% en peso de dicho recubrimiento sin polietilenglicol, que mantiene la estabilidad.
- 12. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 4, 7, 9, o 10, la cual comprende:
  - un núcleo que comprende:
    - refametinib, que es polimorfo A micronizado; y
    - 30 ○ excipientes de núcleo farmacéuticamente aceptables que son:
      - un agente de carga y aglutinante seco que es manitol, que se presenta preferiblemente en una cantidad de 0 a 95%, más preferiblemente 30 a 80%, en peso del peso total de dicho núcleo;
      - un desintegrante que es crocarmelosa sódico, preferiblemente contenido en una cantidad de 0 a 15%, más preferiblemente 3 a 10%, en peso del peso total de dicho núcleo;
      - 35 • un tensioactivo, que es lauril-sulfato de sodio que se presenta preferiblemente en una cantidad de 0.5 a 1%, más preferiblemente 0.1 a 2%, en peso del peso total de dicho núcleo;
      - un aglutinante que es hipromelosa, que se presenta preferiblemente en una cantidad de 0 a 15%, más preferiblemente 0.5 a 8%, en peso del peso total de dicho núcleo;
      - 40 • un lubricante, que es estearato de magnesio, preferiblemente contenido en una cantidad de 0 a 5%, más preferiblemente 0.2 a 3%, en peso del peso total de dicho núcleo;
  - y

- un recubrimiento que mantiene la estabilidad, que comprende:
    - o un formador de película que mantiene la estabilidad, que es:
      - alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (PVA), preferiblemente presente en una cantidad de 30 a 100%, más preferiblemente 40 a 55%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;
- 5   ▪ polietilenglicol (PEG), preferiblemente presente en una cantidad de 0 a 19% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;
- y, opcionalmente,
- o excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables que son:
    - un colorante, que es un óxido férrico o dióxido de titanio, preferiblemente presente en una cantidad de 10 a 50% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad;
- 10   • un agente antiadherente, que es talco, preferiblemente presente en una cantidad de 1 a 40%, más preferiblemente 3 a 25%, en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad; y
- un opacificante, que es talco y/o dióxido de titanio, preferiblemente presente en una cantidad de 10 a 60% en peso de dicho recubrimiento que mantiene la estabilidad.
- 15   13. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que contienen 10, 20, 30 o 50 mg de refametinib.
14. Un método para preparar una tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende los siguientes pasos:
- a) granulación en la cual:
- 20   i) dicho aglutinante y dicho agente humectante se colocan en agua y se disuelven, lo que proporciona de esta manera un líquido de granulación;
- 25   ii) dicho líquido de granulación se aplica rociando, por ejemplo, sobre una mezcla de refametinib polimorfo A micronizado; dicho agente de carga/aglutinante seco y dicho desintegrante, se encuentran en forma de un lecho de polvo por ejemplo, en un granulador de lecho fluidizado, por ejemplo, a una temperatura de 20 a 35°C, por ejemplo, preferiblemente de 28 a 34°C;
- lo que proporciona un material granulado que contiene refametinib;
- b) elaboración de tabletas en la cual:
- i) dicho material granulado se tamiza a un tamaño adecuado, tal como 0.5 a 1.0 mm por ejemplo, preferiblemente 0.8 mm, lo que proporciona un material granulado tamizado que contiene refametinib;
- 30   ii) dicho material granulado que contiene refametinib tamizado se mezcla con dicho desintegrante y dicho lubricante, lo que proporciona una mezcla que contiene refametinib lista para pensarse;
- iii) comprimir dicha mezcla que contiene refametinib para obtener tabletas, tal como en una prensa rotatoria de tabletas, por ejemplo, lo cual proporciona tabletas no recubiertas que contienen refametinib, las cuales contienen 10, 20, 30 o 50 mg de refametinib, por ejemplo;
- 35   c) recubrimiento con película en la cual:
- i) se dispersa dicho formador de película que mantiene la estabilidad, dicho agente antiadherente y dichos colorantes así como también, opcionalmente, dichos plastificantes en agua, lo que proporciona una dispersión de recubrimiento;
- 40   ii) se aplica, por ejemplo rociando, dicha dispersión de recubrimiento sobre dichas tabletas no recubiertas que contienen refametinib, por ejemplo en un recubridor de tambor perforado, por ejemplo una temperatura de 35 a 60°C, preferiblemente de 40 a 55°C; lo que proporciona tabletas recubiertas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. La tableta recubierta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular cáncer, tal como un carcinoma hepatocelular, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, linfoma distinto del de Hodgkin o cáncer de mama; opcionalmente en combinación con uno o más agente activos, tales como agentes anti-hiper-proliferativos o citotóxicos, inhibidores de

transducción de señal o con otros agentes o terapias anticancerosos u otros agentes de indicación, así como también con mezclas y combinaciones de los mismos.

Figura 1: Perfil de disolución de tabletas del ejemplo 1

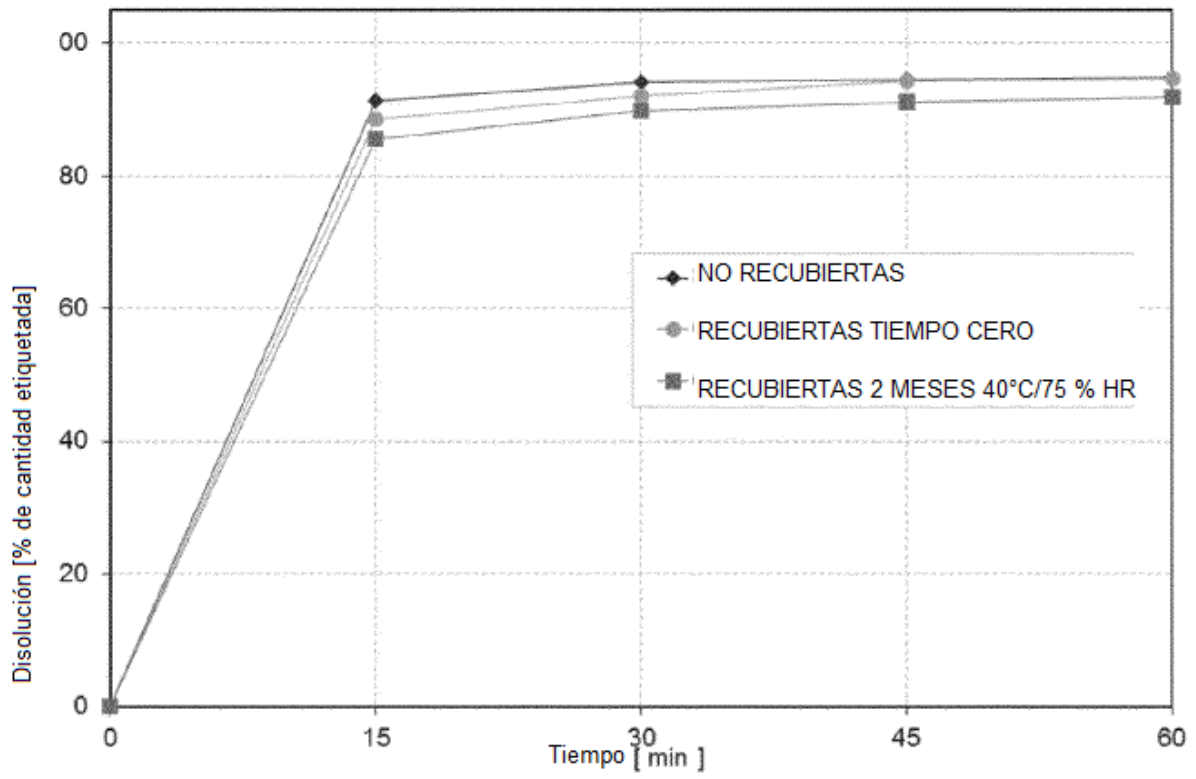




Figura 2: Perfil de disolución de tabletas del ejemplo 2

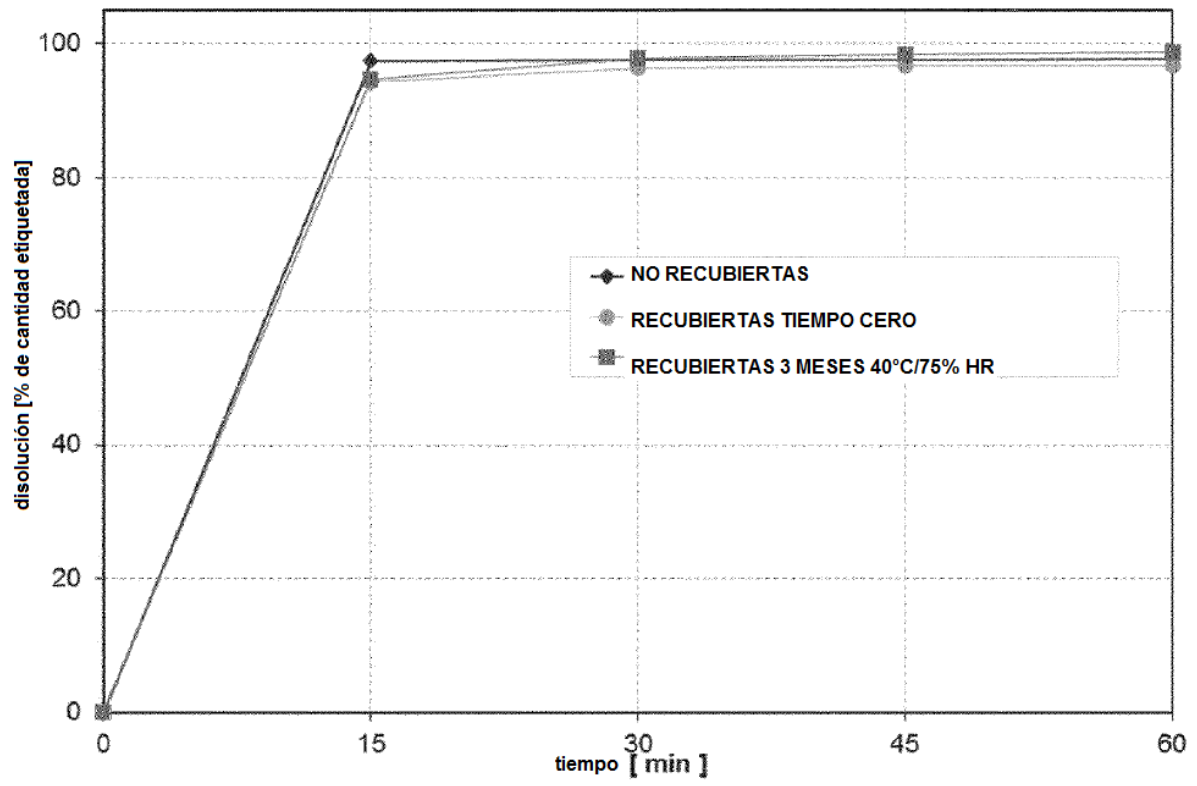


Figura 3: Perfil de disolución de tabletas del ejemplo 3

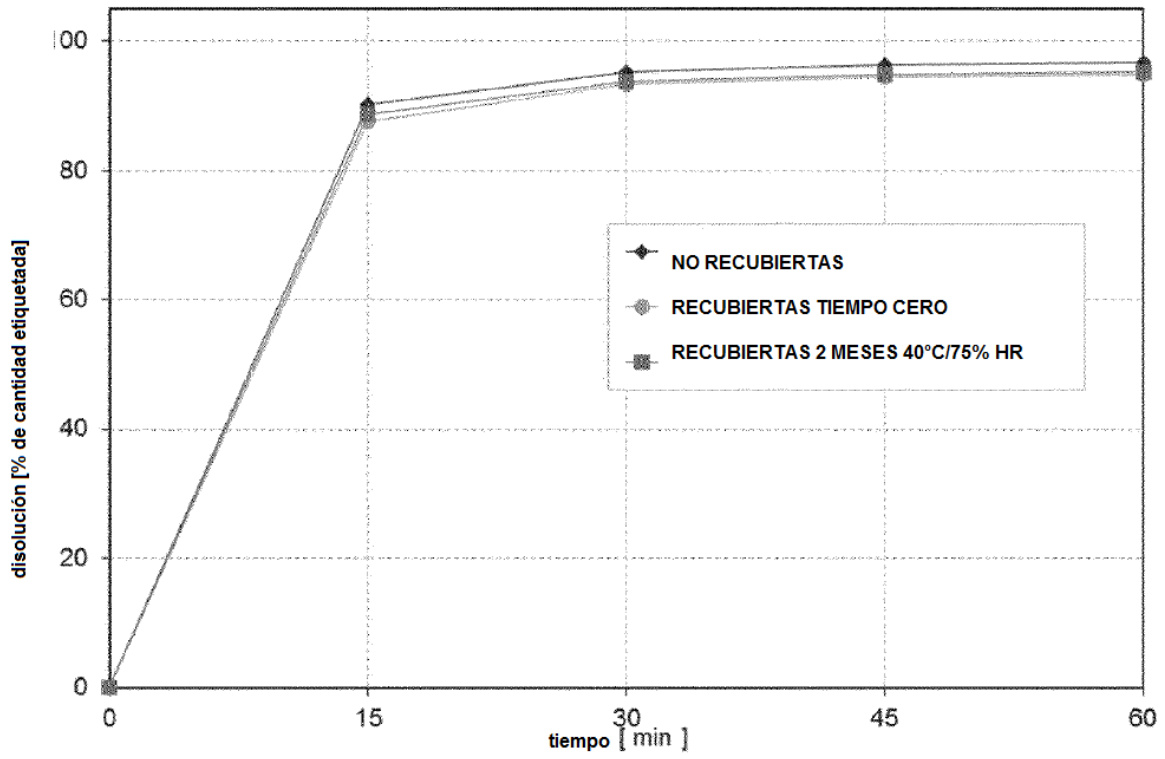


Figura 4: Perfil de disolución de tabletas del ejemplo comparativo A

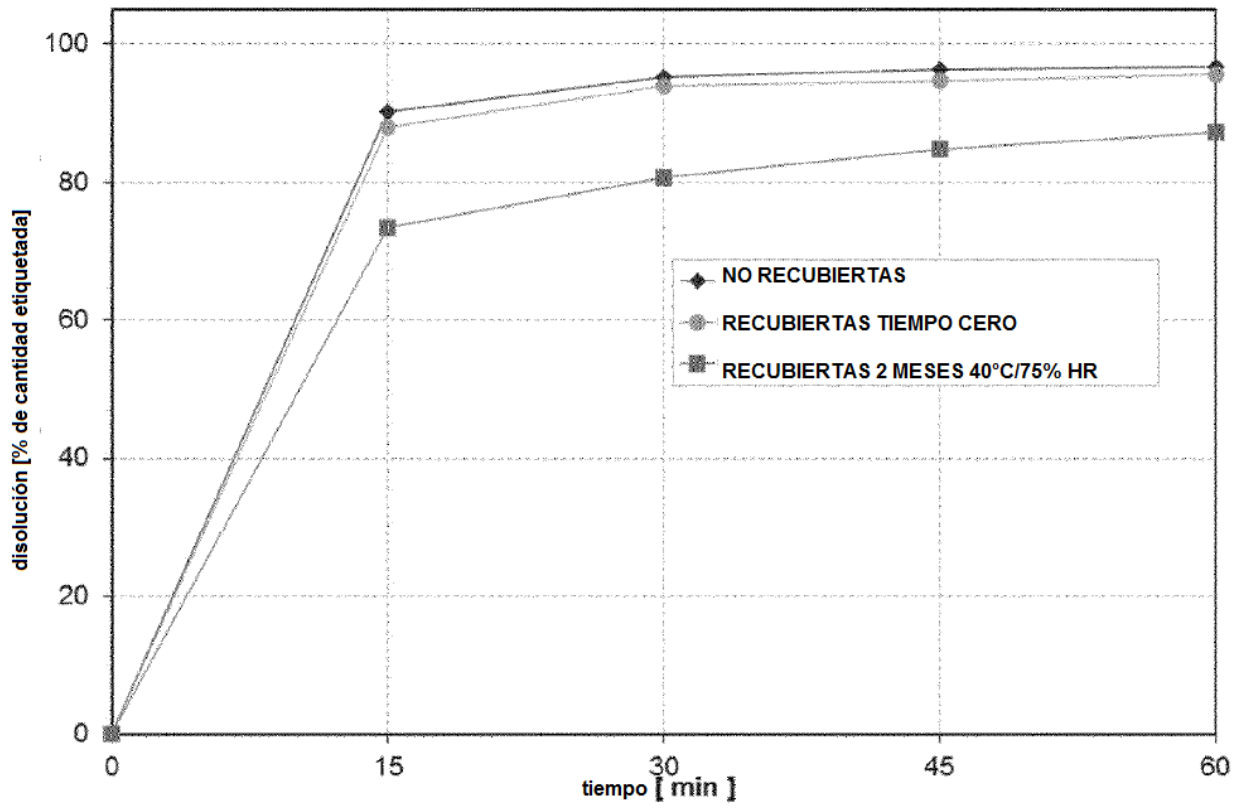


Figura 5: Perfiles de disolución de tabletas recubiertas con un recubrimiento a base de hidroxipropilcelulosa que contiene diferentes cantidades de polietilenglicol 3350 o no contiene polietilenglicol (ejemplo 2), respectivamente

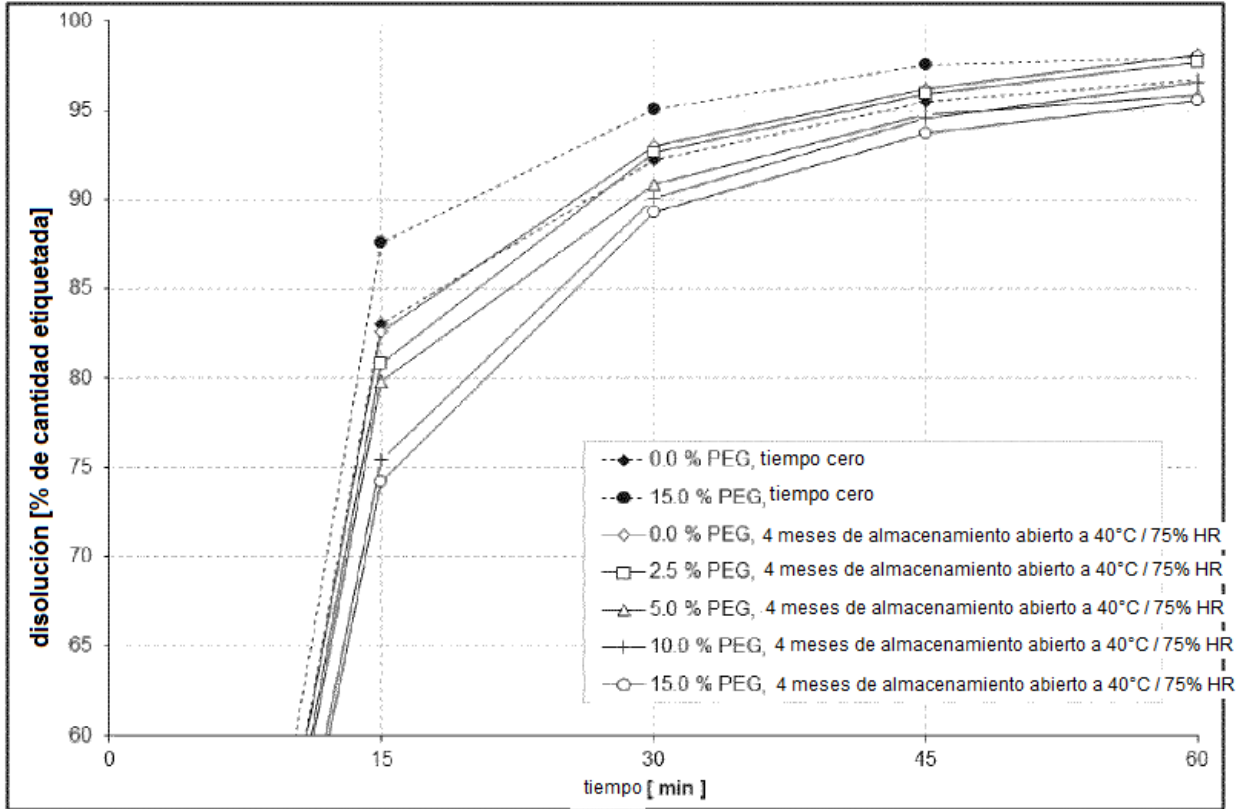


Figura 6: Influencia del almacenamiento abierto a 40°C / 75% HR en la disolución de tabletas de refametinib recubiertas con un recubrimiento a base de hidroxipropilmetilcelulosa (ejemplo 2), respectivamente

