

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 099**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2012 PCT/US2012/066185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13078264**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012 E 12809882 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2782557**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**23.11.2011 US 201161563229 P**

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

**02.01.2019**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)**

**3200 Walnut Street**

**Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**VERMA, DAYA;**

**KRISHNAMACHARI, YOGITA;**

**SHEN, XIAOHONG;**

**LEE, HANCHEN;**

**LI, PING;**

**SINGH, RAJINDER y**

**TAN, LAYCHOO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 695 099 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

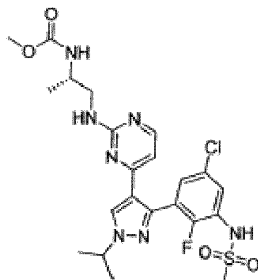
Formulaciones farmacéuticas

## 5 Antecedentes

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales sólidas de (S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (COMPUESTO A) y el uso de estas formulaciones para tratar enfermedades proliferativas, tales como enfermedades de tumor sólido.

10

El COMPUESTO A tiene la estructura química:



15 Su preparación y su uso como inhibidor de B-RAF para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como enfermedades de tumor sólido, como melanoma y cáncer colorrectal, se describen en el documento WO 2011/025927.

20 El COMPUESTO A es un compuesto clase II de BCS que presenta escasa solubilidad acuosa a pH débilmente ácido y neutro que plantea un reto para la biodisponibilidad oral y el efecto terapéutico. El compuesto presenta características de solubilidad básica débil típicas y es altamente soluble a bajo pH, comienza a descender a alrededor de pH 3,0 y permanece bajo a nivel de solubilidad intrínseca durante el intervalo de pH neutro. Al vaciarse del estómago, el COMPUESTO A tiene la tendencia de precipitarse rápidamente de la solución debido a una caída brusca de la solubilidad en el pH intestinal. Esto significativamente reduce el COMPUESTO A que está disponible para la absorción intestinal. La presente invención se refiere a formulaciones de dispersión sólida farmacéuticas oralmente biodisponibles del COMPUESTO A.

25 El documento WO 2011/025927 se refiere a compuestos (incluyendo el COMPUESTO A) para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la quinasa anormal o desregulada, particularmente enfermedades y trastornos que implican activación anormal de B-Raf. Sin embargo, el documento WO 2011/025927 no describe dispersiones sólidas menos aún dispersiones sólidas con dos fases.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 representa el perfil de disolución en 2 fases de la formulación descrita en el Ejemplo 1.  
La Figura 2 representa la disolución en 2 fases (pH 2 primeros 60 min a 6,8 después de 60 min) de las formulaciones descritas en los Ejemplos 2 a 7.  
La Figura 3 representa el perfil de disolución de la formulación de comprimido descrita en el Ejemplo 8.

## 40 Descripción detallada de la invención

El COMPUESTO A es un compuesto clase II de BCS que presenta características de solubilidad básica débil típicas: mayor solubilidad a bajo pH, y solubilidad limitada alrededor de pH neutro. Los compuestos terapéuticos con tales características de solubilidad generalmente presentan a los científicos de formulación farmacéutica un reto mientras intentan preparar formulaciones orales capaces de mejorar la biodisponibilidad oral del compuesto terapéutico. Tales retos en la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas del COMPUESTO A se superan, según la presente invención, formulando el compuesto como una dispersión sólida.

45 Las dispersiones sólidas son formulaciones farmacéuticas especializadas. La formulación de dispersión sólida más adecuada es la que aumenta la solubilidad y la tasa de disolución y mantiene la estabilidad de la sustancia farmacéutica en un estado amorfo. En una formulación de dispersión sólida típica la sustancia farmacéutica se dispersa uniformemente en una matriz sólida que fomenta la disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal y mantiene el fármaco en un estado amorfo de alta energía.

55 Las dispersiones sólidas farmacéuticas se producen por técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, evaporación de disolvente, amasado y extrusión por fusión.

De acuerdo con la presente invención, se prepara una fase interna. La fase interna es una dispersión sólida que comprende el COMPUESTO A en una matriz de polímero adecuada, que está compuesta de un aglutinante hidrófilo, un tensioactivo y excipientes adicionales opcionales, los cuales se conocen en la técnica, seguido de molienda para reducir el tamaño de partícula.

5 Antes de la formación de comprimido o la encapsulación, la fase interna se combina con excipientes adicionales, los cuales se refieren en conjunto en el presente documento como la fase externa. Generalmente en la fase externa se incluyen uno o más de un acidulante, una carga, un desintegrante, un potenciador de flujo y un lubricante.

10 Por tanto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral sólida que comprende una fase interna que es una dispersión sólida que comprende el COMPUESTO A, un aglutinante hidrófilo, un tensioactivo y una fase externa que comprende un acidulante, una carga y un lubricante.

15 El aglutinante hidrófilo debería ser adecuado para miscibilidad completa con el COMPUESTO A y tras la disolución de la formulación, servir como un inhibidor de la precipitación del COMPUESTO A. Los aglutinantes hidrófilos adecuados para la inclusión en la fase interna incluyen copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y copolímero de metacrilato, óxido de polietileno, HPMC acetato succinato, HPMC ftalato. La copovidona es especialmente útil como aglutinante hidrófilo. KOLLIDON VA64, el cual es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación de 6:4 en masa y está disponible en BASF, es altamente adecuado para su uso como aglutinante hidrófilo en la fase interna.

20 El tensioactivo debería ser adecuado para su uso en la extrusión por fusión para aumentar la disolución y la solubilización del COMPUESTO A. En algunos casos, el tensioactivo puede ayudar a reducir la temperatura del proceso a través de su efecto de plastificación. Tensioactivos adecuados para la inclusión en la fase interna incluyen poloxámeros, tales como Poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, sorbitol, polisorbato 20, polisorbato 80, Vitamina E TPGS y polietilenglicol.

25 Los excipientes adicionales que se pueden incluir opcionalmente en la fase interna incluyen acidulantes y plastificantes.

30 La fase externa comprende un acidulante para controlar el pH del microambiente en el intervalo ácido. Los acidulantes adecuados incluyen ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido málico y ácido adipico.

35 Cargas, desintegrantes, potenciadores del flujo y lubricantes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

Cargas especialmente útiles incluyen lactosa, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y ésteres de sacarosa.

40 Desintegrantes útiles incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, y almidón pregelatinizado.

45 Potenciadores de flujo útiles incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, y manitol.

Lubricantes útiles incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, celulosa microcristalina y ésteres de sacarosa.

50 En diferentes realizaciones de la presente invención, la fase interna comprende diversos intervalos de % en p/p de principio activo, aglutinante hidrófilo y tensioactivo. Por ejemplo, la presente fase interna puede comprender 5 a 70 % de Compuesto A, 10 a 90 % de aglutinante hidrófilo, y 5 a 30 % de tensioactivo, preferiblemente 5 a 50 % de Compuesto A, 30 a 80 % de aglutinante hidrófilo, y 5 a 30 % de tensioactivo, más preferiblemente 5 a 40 % de Compuesto A, 50 a 80 % de aglutinante hidrófilo, y 5 a 20 % de tensioactivo.

55 En diferentes realizaciones de la presente invención, la fase externa comprende diversos intervalos de % en p/p de acidulante, carga, desintegrante, potenciador de flujo y lubricante. Por ejemplo, la presente fase externa puede comprender 1 a 70 % de acidulante, 20 a 70 % de carga, 0 a 30 % de desintegrante, 0 a 10 % de potenciador de flujo y 0 a 10 % de lubricante, preferiblemente 2 a 60 % de acidulante, 30 a 70 % de carga, 5 a 20 % de desintegrante, 0,5 a 5 % de potenciador de flujo y 0,5 a 5 % de lubricante, más preferiblemente 10 a 40 % de acidulante, 20 a 40 % de carga, 1 a 15 % de desintegrante, 1 a 5 % de potenciador de flujo y 1 a 5 % de lubricante.

60 En diferentes realizaciones de la presente invención, la forma farmacéutica oral sólida, por ejemplo, cápsulas o comprimidos son una mezcla de las fases interna y externa en una relación de desde 100:0 a 30:70, preferiblemente 80:20 a 40:60, lo más preferiblemente 75:25 a 50:50.

65

La estabilización de una forma amorfa del COMPUESTO A en una formulación de dispersión sólida aumenta la biodisponibilidad, atribuible a una mayor tasa de disolución y solubilidad cinética de la forma amorfa en comparación con su forma cristalina.

- 5 Cuando el COMPUESTO A permanece en forma amorfa, se consigue un incremento en la solubilidad cinética y la tasa de disolución, así como en la biodisponibilidad oral usando la formulación de dispersión sólida.

10 En una realización, la presente invención se formula como una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula elástica blanda. Alternativamente, la presente invención está en forma de un comprimido o una píldora. En estas formulaciones orales sólidas la cantidad de COMPUESTO A puede estar presente en los intervalos de 1 a 1.500 mg, 2,5 a 800 mg, o 5 a 400 mg, con ejemplos preferidos que incluyen 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg y 500 mg.

15 Las formulaciones orales sólidas de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de B-RAF, particularmente enfermedades que se caracterizan por una mutación en B-RAF, particularmente melanoma y cáncer colorrectal.

20 Por tanto, la presente invención además se refiere al uso de una formulación farmacéutica oral sólida descrita anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente en la que la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido caracterizada por una mutación en B-RAF, tal como melanoma o cáncer colorrectal.

25 La presente invención además se refiere a una formulación farmacéutica oral sólida como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa especialmente en el que la enfermedad proliferativa es una enfermedad de tumor sólido caracterizada por una mutación en B-RAF, tal como melanoma o cáncer colorrectal.

Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

30 Ejemplo 1

La siguiente composición se prepara a carga de fármaco constante de 15 % y se formula en cápsulas de 10, 25, 50 mg y 100 mg.

Ingrediente	% en peso
Interna	
Compuesto A	15
Kollidon VA64	45
Pluronic F 68	5
Externa	
Ácido succínico	13
Celulosa MKGR	16
Crospovidona	5
Estearato de Mg	0,5
Aerosil	0,5
Total	100

Ingrediente	cápsula 10 mg	cápsula 25 mg	cápsula 50 mg	cápsula 100 mg
Fase Interna (mg)				
Compuesto A	10,0	25,0	50,0	100,0
Kollidon VA64	29,9	74,8	150,0	300,0
Poloxámero 188 (Pluronic F68)	3,3	8,4	16,7	33,3
Fase externa (mg)				
Ácido succínico	8,7	21,7	43,3	86,7
Celulosa microcristalina	10,7	26,7	53,3	106,7
Crospovidona	3,3	8,4	16,7	33,3
Aerosil	0,3	0,9	1,7	3,3
Estearato de magnesio	0,3	0,9	1,7	3,3
Total (mg)	66,6	166,5	333,4	666,6

## ES 2 695 099 T3

### Proceso de fabricación:

El procesamiento se realiza mediante extrusión por fusión en caliente usando una extrusora Leistritz de doble tornillo de 18 mm, seguido de molienda de los extrudados, mezclado con la fase externa y cribado. Después del  
5 mezclado, la mezcla se encapsuló en cápsulas de gelatina dura rosas de tamaño 0 y 00 para dosis de fármaco de 50 y 100 mg respectivamente. A continuación, se muestra un planteamiento de etapa por etapa:

Pesar la cantidad requerida de Compuesto A, Kollidon VA64 y Poloxámero 188

10 Mezclar la mezcla

Extruir la mezcla en una extrusora de doble tornillo Leistritz de 18 mm a una tasa de alimentación de 1 kg/hora manteniendo las temperaturas de 50 a 160 °C en la extrusora.

15 Moler el extrudado.

Añadir ácido succínico y celulosa microcristalina cribados

20 Añadir y mezclar los extrudados molidos, el ácido succínico y la celulosa microcristalina

Añadir crospovidona y aerosil

Mezclar la mezcla

25 Añadir estearato de magnesio precibado

Mezclar la mezcla

Encapsulación usando encapsuladora H&K

30 Los datos de la farmacocinética de mono *in vivo* con las cápsulas resultantes muestran biodisponibilidad adecuada para la administración oral con una C<sub>max</sub> media de 11.833 ng/ml, T<sub>max</sub> a 4 horas y un ABC de 32.686 ng\*h/ml.

35 Los datos de DRXP indican estabilidad física de la formulación de dispersión sólida amorfa (no indicación de conversión a la sustancia farmacéutica cristalina) tras el almacenamiento en condiciones de estabilidad acelerada de 40 °C/75 % de HR durante 4 semanas.

40 Los estudios de disolución en 2 fases *in vitro* indican no cambio en las cinéticas de disolución de la dispersión sólida entre el momento inicial (0 semanas) y 4 semanas en condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada que indican no cambio en la estabilidad física de la dispersión sólida.

45 La presente formulación presenta una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de 97 °C que está por encima de la temperatura de almacenamiento del medicamento recomendada de no más de 30 °C, demostrando estabilidad física sin conversión de la sustancia farmacéutica amorfa a la sustancia farmacéutica cristalina escasamente soluble en agua.

50 La presente formulación muestra excelente estabilidad química tras el almacenamiento en condiciones de estabilidad acelerada a 40 °C/75 % de HR sin evidencia de ningún producto de degradación y el 100 % del contenido del análisis resulta para el COMPUESTO A.

### Ejemplo 2

La siguiente formulación se prepara de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

Ingrediente	% en p/p
Interna	
COMPUESTO A (LGX818)	17
PVP-K30	51
Sorbitol	5
Externa	
Ácido succínico	9
Celulosa MKGR	12
Crospovidona	5

## ES 2 695 099 T3

Estearato de Mg	0,5
Aerosil	0,5
<b>Total</b>	<b>100</b>

Esta formulación presenta una temperatura de transición vítrea (Tg) de 109 °C demostrando estabilidad física sin conversión de la sustancia farmacéutica amorfa a la sustancia farmacéutica cristalina escasamente soluble en agua.

### 5 Ejemplo 3

La siguiente tabla describe los resultados de un estudio farmacocinético en monos del Compuesto A formulado como una microemulsión dosificada a 50 mg/kg y las formulaciones del Ejemplo 1 (Dispersión sólida 1) y el Ejemplo 2 (Dispersión sólida 2) a una dosis de 200 mg del Compuesto A.

10

Tratamiento_ID	Sujeto_	Tmax	Cmax	ABCfinal	Tfinal
		(h)	ng/ml	ng*h/ml	(h)
Microemulsión (temprana)	mono 1	2	2510	71000	30
	mono 2	4	3410	25400	30
	mono 3	4	727	8820	30
	Media	3,3	2216	18407	
	SD	1,2	1366	8599	
Dispersión sólida_1 (Kollidon)	mono 1	2	9530	12377	30
	mono 2	2	13500	35818	30
	mono 3	2	10600	24628	30
	emesis mostrada	2	271	1037	8
	mono 5	8	13400	27924	24
	Media		11833	32688	
	SD		1894	7966	
Dispersión sólida_2 (PVP-K30)	mono 1	2	13100	19277	30
	mono 2	2	13000	29756	30
	mono 3	2	2220	5804	30
	mono 4	1	14500	33177	30
	mono 5	1	12900	21390	30
	Media		12144	26691	
	SD		5933	14076	

### Ejemplos de referencia 2 a 7

15 Las siguientes formulaciones se preparan por técnicas similares a las descritas en el Ejemplo 1, pero con una fase única. Los perfiles de disolución de las formulaciones se presentan en la Figura 2.

#### Formulación 2:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	25,00
Vitamina E TPGS	41,67
Polietilenglicol 4000	26,33
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,00
Talco	2,00

20

#### Formulación 3:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	25,00
Vitamina E TPGS	41,67
Polietilenglicol 4000	16,33
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,00
Talco	2,00

#### Formulación 4:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	25,00
Vitamina E TPGS	41,67
Polietilenglicol 4000	5,92
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,00
Ácido maleico	5,41
Eudragit L100-55	5,00
Talco	2,00

Formulación 5:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	25,00
Vitamina E TPGS	41,67
Polietilenglicol 4000	5,92
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,00
Ácido maleico	5,41
Eudragit L100-55	5,00
Talco	2,00

Formulación 6:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	24,00
Vitamina E TPGS	40,00
Hidroxipropilmetilcelulosa	14,40
Ácido maleico	5,20
Eudragit L100-55	14,40
Talco	2,00

5

Formulación 7:

Ingredientes	% en p/p
Compuesto A	24,00
Vitamina E TPGS	40,00
Polietilenglicol 4000	1,20
Hidroxipropilmetilcelulosa	14,40
Ácido láctico	4,00
Eudragit L100-55	14,40
Talco	2,00

Ejemplo 8

- 10 La siguiente formulación se prepara por técnicas similares a las descritas en el Ejemplo 1, pero en una forma farmacéutica de comprimido. El perfil de disolución de la formulación en medio de HCl 0,1 N se presenta en la Figura 3.

Formulación 8:

Ingrediente	% en p/p
Interna	
Compuesto A	10,0
Kollidon VA64	30,1
Pluronic F 68	3,4
Externa	
Kollidon VA64	3,0
Celulosa MKGR	37,5
Crospovidona	15,0
Estearato de Mg	1,0
Total	100

15

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica oral sólida, que comprende:  
5 una fase interna que es una dispersión sólida que comprende (S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (COMPUESTO A) amorfo, un aglutinante hidrófilo, un tensioactivo y una fase externa que comprende un acidulante, una carga y un lubricante.
- 10 2. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que la fase interna comprende de 5 % a 40 % en peso de (S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo, de 50 % a 80 % en peso del aglutinante hidrófilo, y de 5 % a 20 % en peso del tensioactivo.
- 15 3. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que el aglutinante hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y copolímero de metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) acetato succinato, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ftalato.
- 20 4. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 3, en la que el aglutinante hidrófilo es copovidona.
5. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en poloxámeros, lauril sulfato de sodio, sorbitol, polisorbato 20, polisorbato 80, Vitamina E TPGS, y polietilenglicol.
- 25 6. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 5, en la que el poloxámero es poloxámero 188.
7. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que la fase externa comprende de 10 % a 40 % en peso del acidulante, de 20 % a 40 % en peso de la carga y de 1 % a 5 % en peso del lubricante, en la que la fase externa comprende además de 1 % a 15 % en peso de un desintegrante y de 1 % a 5 % en peso de un  
30 potenciador de flujo.
8. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que el acidulante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido málico y ácido adípico.
- 35 9. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que la carga se selecciona del grupo que consiste en lactosa, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y ésteres de sacarosa.
10. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 7, en la que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina y almidón  
40 pregelatinizado.
11. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 7, en la que el potenciador de flujo se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio y manitol.
- 45 12. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, talco, celulosa microcristalina y ésteres de sacarosa.
- 50 13. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, que comprende una mezcla de las fases interna y externa en una relación de desde 80:20 a 40:60.
14. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 13, que comprende una mezcla de las fases interna y externa en una relación de desde 75:25 a 50:50.
- 55 15. La formulación oral sólida de la reivindicación 1, formulada como una cápsula o comprimido.
16. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 15, que comprende 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg o 500 mg de (S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-  
60 pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo.
17. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que la formulación es una cápsula seleccionada del grupo que consiste en:

65



A)

Ingrediente	% en p/p
Fase interna	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	15
Copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona:acetato de vinilo (6:4 en masa)	45
Poloxámero 188	5
Fase externa	
Ácido succínico	13
Celulosa microcristalina	16
Crospovidona	5
Estearato de magnesio	0,5
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Total	100

5 y  
B)

Ingrediente	% en p/p
Interna	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	17
poli(vinil pirrolidona) K30	51
Sorbitol	5
Externa	
Ácido succínico	9
Celulosa microcristalina	12
Crospovidona	5
Estearato de magnesio	0,5
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Total	100

18. La formulación farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1, en la que la formulación es una cápsula seleccionada del grupo que consiste en:

10

Ingrediente	
Fase interna (mg)	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	10,0
Copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona:acetate de vinilo (6:4 en masa)	29,9
Poloxámero 188	3,3
Fase externa (mg)	
Ácido succínico	8,7
Celulosa microcristalina	10,7
Crospovidona	3,3
Dióxido de silicio coloidal	0,3
Estearato de magnesio	0,3
Total (mg)	66,6

Ingrediente	
Fase interna (mg)	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	25,0
Copolímero de 1-vinil-2-pirrolidone:acetato de vinilo (6:4 en masa)	74,8
Poloxámero 188	8,4
Fase externa (mg)	
Ácido succínico	21,7
Celulosa microcristalina	26,7
Crospovidona	8,4
Dióxido de silicio coloidal	0,9
Estearato de magnesio	0,9
Total (mg)	166,5

Ingrediente	
Fase interna (mg)	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	50,0
Copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona:acetato de vinilo (6:4 en masa)	150,0
Poloxámero 188	16,7
Fase externa (mg)	
Ácido succínico	43,3
Celulosa microcristalina	53,3
Crospovidona	16,7
Dióxido de silicio coloidal	1,7
Estearato de magnesio	1,7
Total (mg)	333,4

,y

Ingrediente	
Fase interna (mg)	
(S)-metil (1-((4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)propan-2-il)carbamato (Compuesto A) amorfo	100,0
Copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona:acetato de vinilo (6:4 en masa)	300,0
Poloxámero 188	33,3
Fase externa (mg)	
Ácido succínico	86,7
Celulosa microcristalina	106,7
Crospovidona	33,3
Dióxido de silicio coloidal	3,3
Estearato de magnesio	3,3
Total (mg)	666,6

- 5 19. Una formulación farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
20. Una formulación farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de B-RAF.
- 10 21. Una formulación farmacéutica oral sólida para su uso según la reivindicación 20 en la que la enfermedad se caracteriza por una mutación en B-RAF.
- 15 22. Una formulación farmacéutica oral sólida para su uso según la reivindicación 21 en la que la enfermedad es melanoma o cáncer colorrectal.

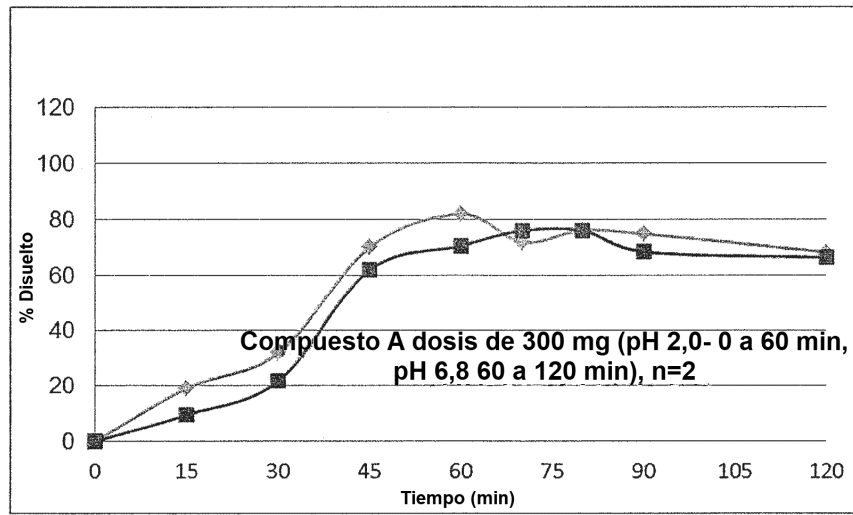


FIGURA 1

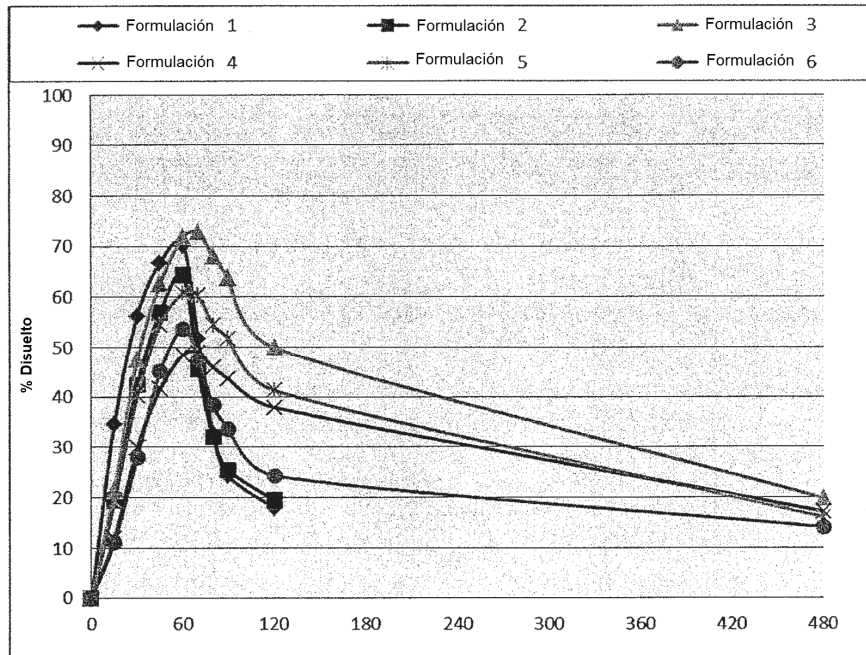


FIGURA 2

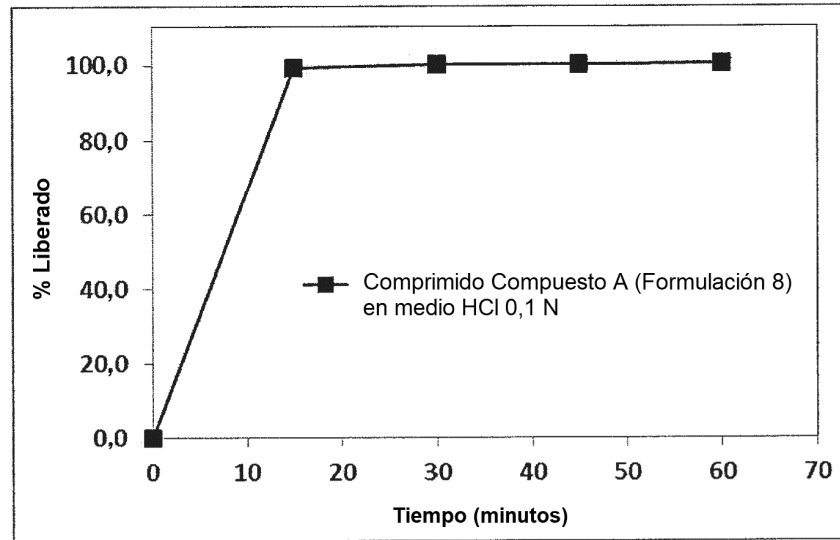


FIGURA 3