

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 942**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09726304 .0**

96 Fecha de presentación: **26.03.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2271321**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2011**

54 Título: **Composición farmacéutica 271**

30 Prioridad:
28.03.2008 US 40372

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE y
Array Biopharma, Inc.

72 Inventor/es:
BATEMAN, Nicola Frances;
GELLERT, Paul Richard y
HILL, Kathryn Jane

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

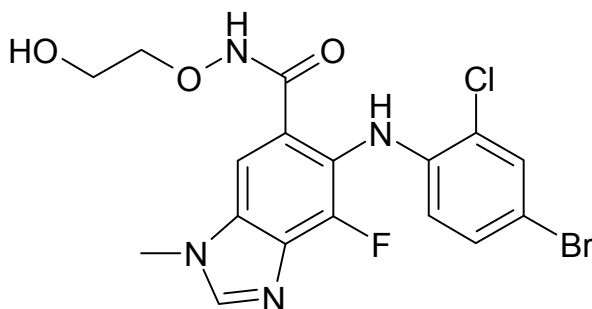
ES 2 387 942 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica 271

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida (de aquí en adelante referido como el "Agente"), más particularmente con composiciones administrables oralmente que contienen el Agente; con el uso de dichas composiciones como un medicamento; y con los procesos para la preparación de dichas composiciones.

El Agente es divulgado en la Solicitud Internacional de Patente WO 2007/076245 y es un inhibidor potente de MEK. El Agente es una sal de sulfato de hidrógeno del compuesto con la estructura de la Fórmula I:



I

El Agente posee actividad antiproliferativa y se espera que sea útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solamente o en parte por MEK y particularmente los cánceres tales como el cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovárico, próstata, colorectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides o melanoma maligno. El Agente también puede ser usado en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no-canceroso tal como la hiperplasia benigna de piel (por ejemplo, la psoriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, la hipertrofia prostática benigna (BPH)) y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por MEK, incluyendo pancreatitis o enfermedad del riñón (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento de dolor en un mamífero. También se espera que el Agente sea útil para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, o para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. Tales enfermedades pueden incluir angiogénesis del tumor, enfermedad inflamatoria crónica como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel como la psoriasis, eczema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidérmico.

La forma de base libre del Agente (es decir, 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida) ha sido clasificada como un compuesto BCS Clase 4 (de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico como se define en la Guía para la Industria: Estudios de Exoneración de Biodisponibilidad y Bioequivalencia In Vivo para la liberación inmediata de formas de dosificación orales sólidas basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) el cual indica que tiene una baja relación de solubilidad/disolución y baja permeabilidad. Tales compuestos típicamente exhiben una biodisponibilidad baja y/o variable y en efecto la biodisponibilidad de la forma de base libre del Agente de una formulación convencional de tableta es relativamente pobre (~18% en perros)

Los solicitantes han identificado previamente una forma de sal particular de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida, la cual muestra propiedades farmacéuticas únicas que la hacen particularmente conveniente para su uso en medicamentos. Esta forma particular de sal, llamada sal de sulfato de hidrógeno (1:1 fármaco:H₂SO₄) de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida (referida antes y de aquí en adelante como el "Agente"), ha sido divulgada en WO 2007/076245. La sal es cristalina y sorprendentemente se ha encontrado que posee propiedades farmacéuticas mejoradas cuando se compara con la forma de base libre del Agente y otras sales de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida. En particular se encontró que la tasa de disolución de esta sal así como su biodisponibilidad era particularmente alta cuando se comparó con la forma de base libre del Agente y otras sales de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.

Para formular un compuesto farmacéuticamente activo, tal como el Agente, en una forma de dosificación convenientemente aceptable, el compuesto activo debe, además de poseer las propiedades biofarmacéuticas aceptables, tales como propiedades de solubilidad y disolución, también convenientemente poseer propiedades de

- manejo y estabilidad aceptables. A este respecto, un problema particular ocurre con el Agente. La forma de base libre del Agente es un compuesto débilmente básico y tiene dos grupos básicos con pKa de aproximadamente 2.7 y 8.2. El valor pKa expresa la fortaleza de ácidos y bases, es decir, la tendencia de un ácido a perder un protón o una base para aceptar un protón (Bronsted J.N. *Rec.trav. Chim.* (47), 718, 1923). El Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno) es particularmente propensa a disociarse en su forma de base libre durante el procesamiento de formulación y/o almacenamiento. Tal conversión es indeseable porque la forma de base libre del Agente tiene propiedades farmacéuticas más pobres, particularmente en términos de tasa de solubilidad y disolución. De hecho tal conversión debe ser evitada ya que podría esperarse que provoque una reducción en la biodisponibilidad y/o conducir a un aumento de la variabilidad inter e intrapaciente en las concentraciones en plasma, los cuales podrían conducir a un tratamiento menos óptimo para los pacientes.

Por lo tanto, hay una necesidad, de composiciones farmacéuticas que contengan el Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno), particularmente composiciones en las cuales se mantenga la estabilidad del Agente durante el procesamiento y el almacenamiento para asegurar que una absorción aceptable y/o biodisponibilidad del Agente sea alcanzada con la dosificación.

- De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Agente y una matriz portadora, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados de los siguientes:

- (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- (b) glicéridos poliglicolizados;
- (c) polietileno glicoles (PEG);

y donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora.

- Hemos sorprendentemente encontrado que la estabilidad del Agente puede ser mantenida en las composiciones de la presente invención. Muchos de los materiales que son adecuados para formar la matriz portadora son convencionalmente conocidos en el arte como, por ejemplo, emulsionantes, solubilizadores y potenciadores de absorción y son usados para mejorar las cinéticas de disolución y biodisponibilidad de fármacos pobremente solubles. Sin embargo, los solicitantes sorprendentemente han encontrado que tales excipientes también pueden ser usados como matrices portadoras inertes para estabilizar el Agente en su forma de sulfato de hidrógeno durante el procesamiento farmacéutico y el almacenamiento a largo plazo.

- Por consiguiente, las composiciones de la presente invención proporcionan un medio de estabilización del Agente en su forma de sulfato de hidrógeno durante el procesamiento de formulación y almacenamiento a largo plazo posterior y como consecuencia asegura que una absorción aceptable y/o biodisponibilidad del Agente sea alcanzada con la dosificación.

- Una ventaja adicional de la presente invención se relaciona con el proceso de fabricación usado para preparar las composiciones convenientes de la invención. Mientras que la mayoría de los procesos de formulación convencionales, como aquellos usados para formular las formas de dosificación convencionales de la tableta, pueden involucrar un gran número de pasos complejos y consumir mucho tiempo, posiblemente conduciendo a la inestabilidad del Agente, en comparación, las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas por procesos relativamente simples y escalables.

40 La matriz portadora

La matriz portadora comprende uno o más de los portadores farmacéuticamente aceptables definidos anteriormente. La matriz portadora puede comprender un solo portador farmacéuticamente aceptable seleccionado de los grupos definidos anteriormente, o bien, puede comprender una mezcla. El portador farmacéuticamente aceptable es seleccionando de cualquiera de los grupos siguientes:

- (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- (b) glicéridos poliglicolizados;
- (c) polietileno glicoles;

- El succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 (conocido de otra forma como Vitamina E TPGS) es un derivado soluble en agua de la fuente natural de Vitamina E y tiene una naturaleza dual, similar a un anfifilo, de hidrofilicidad y lipofilicidad. La Vitamina E TPGS se obtiene por esterificación del succinato ácido de d- α -tocoferil cristalino por el polietileno glicol (véase Farmacopea 25 de EE.UU. - Formulario Nacional 20). La Vitamina E TPGS es conocida por su uso en aplicaciones farmacéuticas como un emulsionante, solubilizador y potenciador de absorción y pueden citarse como ejemplos WO 96/36316, US. 5891845 y WO 00/76482. También véase "Eastman Vitamin E TPGS" Eastman Brochure, Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn. (Noviembre 2002) para más información acerca del uso de la Vitamina E TPGS en tales aplicaciones.

Los glicéridos poliglicolizados son mezclas de glicéridos de ácidos grasos y ésteres de polioxietileno con ácidos grasos. En estas mezclas, los ácidos grasos son saturados o insaturados y los glicéridos son mono-, di- o triglicéridos o mezclas de los mismos en cualquier proporción. Los ejemplos de glicéridos poliglicolizados adecuados incluyen pero no se limitan a caprilcaproil macrogolglicéridos (por ejemplo Labrasol), oleil macrogolglicéridos (por ejemplo Labrafil M1944 CS), linoleil macrogolglicéridos (por ejemplo Labrafil M2125 CS), lauril macrogolglicéridos (por ejemplo Lauril Macrogol-32 Glicéridos) y estearil macrogolglicéridos por ejemplo Gelucire 50/13 (véase PhEur 6.^a Edición 2008 para más detalles de estos glicéridos poliglicolizados). En un grupo particular de composiciones, los glicéridos poliglicolizados contenidos en la matriz portadora tienen un valor de equilibrio hidrófilo-a-lipofílico (HLB) mayor de 10. En un grupo adicional particular de composiciones, los glicéridos poliglicolizados contenidos en la matriz portadora son dispersables en agua. En un grupo adicional particular de composiciones, los glicéridos poliglicolizados son lauril macrogolglicéridos o estearil macrogolglicéridos. Aún en un grupo adicional particular de composiciones, los glicéridos poliglicolizados son lauril macrogolglicéridos. Aún en un grupo adicional particular de composiciones, el glicérido poliglicolizado es Lauril Macrogol-32 Glicéridos o Gelucire 50/13. Aún en grupo adicional particular de composiciones, el glicérido poliglicolizado es el Lauril Macrogol-32 Glicéridos. El Lauril Macrogol-32 Glicéridos (comercialmente suministrado como Gelucire 44/14 o Acconon® C-44, EP) es un glicérido poliglicolizado saturado que consiste en mono-, di- y triglicéridos y en ácidos mono- y di-grasos de polietileno glicol (PEG). El Lauril Macrogol-32 Glicéridos es semisólido/sólido a temperatura ambiente, teniendo un punto fusión de 44°C y se obtiene de la reacción de aceite de nuez de palma hidrogenado con polietileno glicol 1500.

Los polietileno glicoles USP (PEG), también conocidos como macrogoles (véase PhEur 6.^a Edición 2008) son polímeros hidrófilos de oxietileno. Los PEG que tienen un peso molecular promedio mayor de 900 daltons son generalmente semisólidos o sólidos a temperatura ambiente. Un rango de peso molecular promedio adecuado para los PEG en la presente invención es de 900 a 35,000 daltons. Productos adecuados comercialmente disponibles incluyen pero no se limitan a PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 2000, PEG 6000 y PEG 20000. En un grupo particular de composiciones, los PEG presentes en la matriz portadora tienen un rango de peso molecular promedio de entre 900 y 25,000 daltons. En otro grupo particular de formulaciones de esta realización, este PEG tiene un peso molecular promedio de alrededor de 6,000 daltons. Aún en un grupo adicional particular de formulaciones de esta realización, el PEG tiene un peso molecular promedio de alrededor de 20,000 daltons.

De acuerdo a una realización de la invención, la matriz portadora consiste en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados de los siguientes:

- 30 (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- (b) glicéridos poliglicolizados; y
- (c) polietileno glicoles (PEG);

donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora.

En una realización adicional de la invención, la matriz portadora es la Vitamina E TPGS.

35 En aún una realización adicional de la invención, la matriz portadora es un glicérido poliglicolizado. Convenientemente, el glicérido poliglicolizado es el Lauril Macrogol-32 Glicéridos o Gelucire 50/13, particularmente el Lauril Macrogol-32 Glicéridos.

40 En una realización adicional de la invención, la matriz portadora comprende una mezcla de Vitamina E TPGS y por lo menos un glicérido poliglicolizado. Convenientemente por lo menos un glicérido poliglicolizado presente en esta realización es el Lauril Macrogol-32 Glicéridos y convenientemente el Lauril Macrogol-32 Glicéridos está presente en una cantidad para formar de 1-60% por peso del componente de la matriz portadora de la composición, y convenientemente aproximadamente de 30-55%, y aún más convenientemente aproximadamente 50% por peso del componente de la matriz portadora de la composición. Preferentemente, el Lauril Macrogol-32 Glicéridos es el único glicérido poliglicolizado presente en esta realización.

45 En una realización adicional de la invención, la matriz portadora comprende una mezcla de Vitamina E TPGS y por lo menos un PEG. Convenientemente por lo menos un PEG presente en esta realización tiene un peso molecular promedio de entre 900 y 25000 daltons y convenientemente el PEG está presente en una cantidad para formar de 1-30% por peso del componente de la matriz portadora de la composición, y convenientemente aproximadamente de 5-15%, y aún más convenientemente aproximadamente 10% por peso del componente de la matriz portadora de la composición. Preferentemente hay sólo un PEG presente en esta realización. En un grupo particular de formulaciones de esta realización, este PEG tiene un peso molecular promedio de 6000 daltons. Aún en un grupo adicional particular de formulaciones de esta realización, el PEG tiene un peso molecular promedio de 20000 daltons. Aún en un grupo adicional particular de formulaciones de esta realización, el PEG tiene un peso molecular promedio de 1000 daltons.

55 Se da por entendido que el término 'aproximadamente' como es usado aquí anteriormente para referirse a la proporción de excipientes tales como el Lauril Macrogol-32 Glicéridos o PEG en el componente de la matriz portadora de la composición se refiere a $\pm 2\%$ por peso del componente de la matriz portadora.

Convenientemente la composición contiene de 40 a 99% por peso, particularmente de aproximadamente 60 a 95% por peso, más particularmente de aproximadamente 65 a 95% por peso de la matriz portadora.

En un grupo particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 90–95% por peso de la matriz portadora y más particularmente aproximadamente 95% por peso de la matriz portadora.

- 5 En un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 85–90% por peso de la matriz portadora y más particularmente aproximadamente 90% por peso de la matriz portadora.

- 10 Aún en un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 75–85% por peso de la matriz portadora y más particularmente aproximadamente 80% por peso de la matriz portadora.

Aún en un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 65–80% por peso de la matriz portadora y más particularmente aproximadamente 70% por peso de la matriz portadora.

- 15 Se da por entendido que el término 'aproximadamente' cuando se relaciona a la proporción de la matriz portadora en la composición se refiere a $\pm 2\%$ por peso de la composición total. Así a modo de ejemplo, si se dice que la composición contiene aproximadamente 70% por peso de la matriz portadora, esto abarcaría composiciones que contienen entre 68–72% por peso de la matriz portadora.

Aún en un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene de 79–81%, tal como por ejemplo 79.83%, por peso de la matriz portadora.

20 El Agente

- Típicamente el Agente estará presente en una cantidad dentro del rango del 1 al 50%, convenientemente de alrededor del 1 al 35% y especialmente desde alrededor del 5 al 30% por peso de la composición. En un grupo particular de composiciones, el Agente estará presente en una cantidad de alrededor del 5% por peso de la composición final. En un grupo adicional particular de composiciones, el Agente estará presente en una cantidad de alrededor del 10% por peso de la composición final. Aún en un grupo adicional particular de composiciones, el Agente estará presente en una cantidad de alrededor del 20% por peso de la composición final. Aún en un grupo adicional particular de composiciones, el Agente estará presente en una cantidad de alrededor del 30% por peso de la composición final. Aún en un grupo adicional particular de composiciones, el Agente estará presente en una cantidad del 19–21%, tal como por ejemplo 20.17%, por peso de la composición final.

- 30 Se da por entendido que el término 'alrededor de' cuando se relaciona con la proporción de Agente presente en la composición se refiere a $\pm 2\%$ por peso de la composición total.

- Convenientemente una dosis unitaria de la composición de acuerdo a la invención puede contener desde 0.01mg a 500mg de Agente. Convenientemente cada dosis terapéutica de la composición contendrá una cantidad suficiente del Agente para proporcionar una dosis diaria del Agente en una o más unidades. Cantidades convenientes del Agente en dosis unitarias en las diferentes realizaciones incluyen, por ejemplo, aproximadamente 6.05, 12.1, 18.15, 30.25, 60.5, 72.6, 78.65, 84.7, 90.75, 96.8, 102.85, 108.9, 114.95, 121, 151.25, 181.5, 242, 302.5, 363, 423.5, 484 mg o mayores dependiendo de la dosis requerida y la forma particular de la composición farmacéutica. En una realización particular una dosis unitaria de la composición contiene desde 1mg a 150mg de Agente y particularmente desde 50mg a 130mg de Agente, tal como por ejemplo aproximadamente 72.6, 78.65, 84.7, 90.75, 96.8, 102.85, 108.9, 114.95 ó 121 mg del Agente, y especialmente 72.6, 78.65, 84.7, 90.75 ó 96.8 mg del Agente. El término 'aproximadamente' como es usado directamente aquí anteriormente se define como $\pm 2\text{mg}$ de la cantidad por peso especificada. En una realización particular una dosis unitaria de la composición contiene 90.75 ó 60.5 mg del Agente. En una realización particular una dosis unitaria de la composición contiene 90.75 mg del Agente. En una realización particular una dosis unitaria de la composición contiene 60.5 mg del Agente.

- 45 El Agente puede ser usado en varias formas, todas ellas están incluidas dentro del ámbito de la invención. Éstas incluyen las formas amorfas o cristalinas, y las formas anhidras así como los solvatos o hidratos. En un grupo particular de formulaciones, el Agente es cristalino y está en la forma anhidra.

- Hemos encontrado que el Agente puede ser estabilizado en una matriz portadora conveniente de la presente invención. Como es usado aquí, el término "estabilizado" significa que el ingrediente activo (6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida) presente en la composición a continuación del procesamiento y/o almacenamiento está sustancialmente presente como la sal de sulfato de hidrógeno, es decir, como el Agente en oposición a la forma de base libre del Agente. La persona experimentada apreciaría rápidamente que una indicación de la cantidad de la forma de base libre del Agente y la cantidad del Agente (es decir, la forma de sulfato de hidrógeno) en una composición puede ser obtenida usando técnicas como por ejemplo XRPD y
- 55 Espectroscopía NMR de ^{19}F en Estado Sólido y también puede ser monitoreada por la comprobación de la disolución.

Como es usado aquí, el término "dispersado" describe un sistema de dos fases donde una fase consiste en el Agente distribuido en una segunda fase que comprende una matriz portadora, el Agente siendo la fase dispersada y la matriz portadora que comprende la fase siendo la fase continua. En un grupo particular de formulaciones, el Agente que forma la "fase dispersada" está en forma de partículas finamente divididas que están distribuidas a través de toda la "segunda fase" que comprende la matriz portadora. En un grupo particular de formulaciones, más del 60% por peso de la cantidad total del Agente presente en la composición es dispersada. Aún en un grupo adicional particular de formulaciones, más del 90% y preferentemente más del 95% por peso de la cantidad total del Agente presente en la composición es dispersada. La persona experimentada apreciaría que una indicación de la proporción del fármaco presente en forma de una dispersión sólida puede ser determinada por el uso de técnicas tales como Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Análisis Gravimétrico Térmico (TGA), Microcalorimetría Diferencial de Barrido y Espectroscopía NMR de ¹⁹F en Estado Sólido. La persona experimentada también apreciaría que la cristalinidad del fármaco en la formulación puede ser determinada usando técnicas tales como, por ejemplo, por difracción de rayos X.

En un grupo particular de composiciones de la presente invención, el tamaño de partícula del Agente dispersado puede variar desde alrededor de 1 a 20 micrones. Preferentemente el Agente dispersado tiene una distribución de tamaño de partícula tal que el 90% de las partículas tienen un diámetro de menos de 15 micrones. En una realización de la invención, el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y no están presentes ningún solvente adicional ni aditivos. Las composiciones de esta realización pueden ser preparadas con una carga particularmente alta del Agente y esto es ventajoso porque los componentes adicionales a menudo introducen desventajas, tales como un riesgo de toxicidad potencialmente incrementada y un tamaño incrementado de la forma de dosificación, los cuales pueden contribuir a la pobre complacencia del paciente y aceptabilidad del tratamiento.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente; y
- (ii) una matriz portadora;

donde la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente;

y donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

Como es usado aquí, el término "semisólido" describe un componente o composición, que tiene una rigidez y viscosidad intermedia entre un sólido y un líquido. Un semisólido no fluye como un polvo y no es líquido a temperatura ambiente (es decir, tiene un punto de fusión por encima de la temperatura ambiente). Como es usado aquí, el término "solidificar" significa formar un sólido o semisólido. La temperatura ambiente se da por entendido que significa una temperatura en el rango de 18 a 23°C.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente; y
- (ii) una matriz portadora que consiste esencialmente en Vitamina E TPGS;

donde el Agente es dispersado dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente; y
- (ii) una matriz portadora que consiste esencialmente en un glicérido poliglicolizado;

donde el Agente es dispersado dentro del glicérido poliglicolizado y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente; y
- (ii) una matriz portadora que consiste esencialmente en Vitamina E TPGS y Lauril Macrogol-32 Glicéridos;

donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) el Agente; y

(ii) una matriz portadora que consiste esencialmente en Vitamina E TPGS y PEG;

- 5 donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) de 15 a 30 (particularmente de 15 a 25) partes del Agente; y

(ii) de 70 a 85 (particularmente de 75 a 85) partes de una matriz portadora;

- 10 donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100, la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente y el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) de 15 a 25 (particularmente de 18 a 22) partes del Agente; y

- 15 (ii) de 75 a 85 (particularmente de 78 a 82) partes de una matriz portadora;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100, la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente y el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 20 (i) de 25 a 40 (particularmente de 25 a 35) partes del Agente; y

(ii) de 60 a 75 (particularmente de 65 a 75) partes de una matriz portadora;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100, la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente y el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

- 25 En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) de 25 a 35 (particularmente de 28 a 32) partes del Agente; y

(ii) de 65 a 75 (particularmente de 68 a 72) partes de una matriz portadora;

- 30 donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100, la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente y el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) de 15 a 25 (particularmente de 18 a 22) partes del Agente; y

(ii) de 75 a 85 (particularmente de 78 a 82) partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;

- 35 y donde el Agente es dispersado dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) de 25 a 35 (particularmente de 28 a 32) partes del Agente; y

(ii) de 65 a 75 (particularmente de 68 a 72) partes de Vitamina E TPGS;

- 40 donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;

y donde el Agente es dispersado dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) 19–21, tal como por ejemplo 20.17, partes del Agente; y
- (ii) 79–81, tal como por ejemplo 79.83, partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;

- 5 y donde el Agente es dispersado dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

En una realización particular se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) de 25 a 35 (particularmente de 28 a 32) partes del Agente; y
- (ii) de 65 a 75 (particularmente de 68 a 72) partes de una matriz portadora que comprende una mezcla de Vitamina E
- 10 TPGS y por lo menos un glicérido poliglicolizado;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;

y donde el Agente es dispersado dentro de la Vitamina E TPGS y por lo menos un glicérido poliglicolizado y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

La formulación

- 15 Opcionalmente, pueden incluirse excipientes adicionales en la composición de acuerdo a la presente invención a condición de que esa inclusión de tales excipientes no impacte inaceptablemente la estabilidad de la forma de sal del Agente dentro de la composición. En consecuencia, una persona experimentada en el arte apreciaría que en ciertas realizaciones de la invención, el Agente presente en una composición de la invención podría ser dispersado en una
- 20 mezcla formada por la matriz portadora y excipientes adicionales, tal como es descrito en algunos de los Ejemplos particulares que siguen de aquí en adelante. Los excipientes adicionales que pueden estar presentes incluyen por ejemplo conservantes, estabilizadores, emulsionantes, antioxidantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de ajuste de pH, ayudantes de la dispersión (por ejemplo surfactantes, tales como por ejemplo aceite de ricino etoxilado (Cremofor EL), aceite de ricino etoxilado hidrogenado (Cremofor RH40) o polisorbato 80) y modificadores de viscosidad. Tales excipientes adicionales son bien conocidos por aquellos experimentados en el arte y son descritos en, por
- 25 ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4.^a Edición, Americana Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industria Pharmacy, 3.^a Edición, Lachman y otros. 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volumen 1, 2.^a Edición, Lieberman, Hebert A., y otros. 1989; Modern Pharmaceuticals, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 3.^a Edición, 1995; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.^a Edición, 2000.

- 30 Convenientemente la composición de acuerdo a la presente invención está en una forma adaptada para la administración oral, por ejemplo una formulación en cápsula o una dispersión líquida conveniente para la administración oral. Las formulaciones en cápsula convenientes son bien conocidas e incluyen por ejemplo composiciones sólidas, líquidas o semisólidas contenidas dentro de cápsulas de gelatina blandas o duras; éter celulosa soluble en agua (por ejemplo la hipromelosa) o cápsulas de almidón.

- 35 Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica adaptada para la administración oral que comprende el Agente y una matriz portadora, donde la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente; y donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora.

Aún un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica en cápsula que comprende el Agente y una matriz portadora, donde la matriz portadora tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente; y donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora.

- 40 Las composiciones de acuerdo a la presente invención pueden ser preparadas usando métodos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo en una realización particular, el(los) componente(s) de la matriz portadora son calentados hasta fundirse y el Agente, que puede haber sido reducido en tamaño por ejemplo por molienda o micronización, se incorpora gradualmente a la mezcla fundida con agitación/remoción constante para asegurar una distribución homogénea. La mezcla fundida puede llenarse entonces en las cápsulas duras o blandas y se
- 45 deja enfriar y formar un líquido viscoso, masa sólida o semisólida dentro de la cápsula. El cuerpo y tapa de la cápsula pueden ser sellados por métodos convencionales conocidos en el arte, tales como por ejemplo el anillado.

- 50 Por otra parte, las composiciones de la invención pueden ser preparadas por otros métodos convencionales tales como por ejemplo, extrusión con fusión o granulación con fusión (véase A. Royce, J, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (1996) 917–924, G. Verreck, *Bull. tech. Gattefossé* (2004) 85–95 y J. Breitenbach, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54 (2002) 107–117 para los detalles de los métodos industriales convenientes).

El Agente posee actividad antiproliferativa y en consecuencia las composiciones de acuerdo a la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones tales como aquellas descritas en la Solicitud Internacional de Patente WO

- 2007/076245 que divulga el Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno) y también en WO 03/077914, en la cual la forma de base libre del Agente es ejemplificada. Por ejemplo, la composición de la invención es útil para el tratamiento de muchos cánceres humanos comunes como el melanoma maligno, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovárico, próstata, colorectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. Además se espera que las composiciones de la invención sean útiles para el tratamiento de otras enfermedades que involucran la proliferación celular excesiva como la hiperplasia de piel benigna, por ejemplo la psoriasis, restenosis o hipertrofia prostática benigna (BPH). Otros ejemplos de enfermedades mediadas por MEK que también pueden ser tratadas usando el Agente incluyen pancreatitis o enfermedad del riñón (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento de dolor en un mamífero.
- Además, el Agente también puede ser usado para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, o para tratar una enfermedad relacionada a vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. Tales enfermedades pueden incluir angiogénesis del tumor, enfermedad inflamatoria crónica tal como la artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel como la psoriasis, eczema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidérmico.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo a la invención tal como la definida aquí anteriormente para su uso como un medicamento.

- El Agente presente en las composiciones de la invención posee propiedades antiproliferativas tales como propiedades anticancerígenas, las cuales se cree que surgen de la actividad inhibitoria de MEK. Por consiguiente se espera que la composición de la invención sea útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solamente o en parte por MEK, es decir, la composición de la invención puede ser usada para producir un efecto inhibitorio de MEK en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Así la composición de la invención proporciona un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizado por la inhibición de MEK, es decir, la composición de la invención puede ser usada para producir un efecto antiproliferativo mediado solamente o en parte por la inhibición de MEK. Por consiguiente se espera que la composición de la invención sea útil en el tratamiento de cáncer proporcionando un efecto antiproliferativo, particularmente en el tratamiento de los cánceres sensibles a MEK tales como los cánceres descritos anteriormente.

- En una realización de la invención se proporciona, una composición farmacéutica de acuerdo a la invención como la definida aquí anteriormente para su uso en producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente (preferentemente un humano). En otra realización se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo a la invención como la definida aquí anteriormente para su uso en el tratamiento de un cáncer. En aún una realización adicional se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo a la invención para su uso en la prevención o tratamiento de tumores, los cuales son sensibles a la inhibición de MEK.

- Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de una composición de acuerdo a la invención como la definida aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente (preferentemente un humano).

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de una composición de acuerdo a la invención como la definida aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer.

- Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un método para prevenir una reducción inaceptable en la biodisponibilidad del Agente en un paciente necesitado del Agente que comprende administrar oralmente a dicho paciente una composición farmacéutica de acuerdo a la presente invención como la definida aquí anteriormente.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica de acuerdo a la presente invención como la definida aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para prevenir una reducción inaceptable en la biodisponibilidad del Agente.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas solas como una terapia única o pueden ser administradas además con una o más otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede ser logrado por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de formas diferentes de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica el(los) otro(s) componente(s) de tal tratamiento conjunto además de las composiciones de la presente invención puede(n) ser: la cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir categorías de agentes terapéuticos tales como:

- (i) otros agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial antivascular celular bevacizumab [Avastin™], y aquellos que trabajan por mecanismos diferentes de los definidos anteriormente (por ejemplo la linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxin, talidomida, inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa-2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa-9 de matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II)), e incluyendo a los agentes de dianas vasculares (por ejemplo el fosfato de combretastatina y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213 y los agentes

perjudiciales vasculares divulgados en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 99/02166 cuya entera divulgación es incorporada aquí como referencia, (por ejemplo el N-acetilcolchínol-O-fosfato));

- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), reguladores hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozolo, letrozolo, vorazolo, exemestano), antiprogesterógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina, luprolida, buserelina), inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo finasterida), agentes antiinvasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador plasminógeno uroquinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos), tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de quinasa serina/treonina); y

- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como son usados en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, tegafur, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y taxoides como taxol, taxotera); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán, camptotecina y también irinotecan); también enzimas (por ejemplo asparaginasa); e inhibidores de timidilato sintasa (por ejemplo raltitrexed);

y tipos adicionales de agentes quimioterapéuticos incluyen:

- (iv) modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferón);
- (iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab);
- (vi) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que son dirigidas a las dianas relacionadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (vii) aproximaciones a la terapia génica, incluyendo por ejemplo aproximaciones a reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigida a gen) aproximaciones tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (viii) aproximaciones de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo aproximaciones *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de la colonia granulocitos-macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas por citoquina, aproximaciones usando líneas celulares tumorales transfectadas por citoquina y aproximaciones usando anticuerpos antiidiotípicos.
- (ix) inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastino;
- (x) agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida;
- (xi) antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos divulgados en la Patente Europea EP 0239362 B1 (concedida en Abril 12 de 1991) tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolina-6-ilmetil)-N-metilamino-2-tenoil)-L- glutámico;
- (xii) inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

- En particular, las composiciones farmacéuticas de la invención son usadas en conjunto con una cantidad efectiva de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la señal de transducción, y agentes antiproliferativos.

En una realización particular, los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa-2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa-9 de matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden ser usados en conjunto con una composición farmacéutica de la presente invención. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles son descritos en WO 96/33172 (publicada Octubre 24 de 1996), WO 96/27583 (publicada Marzo 7 de 1996), Publicación de Patente Europea EP 0818442A2 (publicada Enero 14 de 1998), Patente Europea EP 1004578 B1 (concedida Febrero 25, 2004), WO 98/07697 (publicada Febrero 26 de 1998), WO 98/03516 (publicada Enero 29 de 1998), WO 98/34918 (publicada Agosto 13 de 1998), WO 98/34915 (publicada Agosto 13 de 1998), WO 98/33768 (publicada Agosto 6 de 1998), WO 98/30566 (publicada Julio 16 de 1998), Publicación de Patente Europea 606,046 (publicada Julio 13 de 1994), Publicación de Patente Europea 931,788 (publicada Julio 28 de 1999), WO 90/05719 (publicada Mayo 31 de 1990), WO 99/52910 (publicada Octubre 21 de 1999), WO 99/52889 (publicada Octubre 21 de 1999), WO 99/29667 (publicada Junio 17 de 1999), Solicitud Internacional PCT No. WO 99/07675 (publicada Febrero 18 de 1999), Patente Europea EP0952148 B1 (concedida en Mayo 12 de 2004), Solicitud de Patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada en Junio 3 de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 60/148,464 (presentada en Agosto 12 de 1999), Patente de Estados Unidos 5,863,949 (concedida en Enero 26 de 1999), Patente de Estados Unidos 5,861,510 (concedida en Enero 19 de 1999) y Publicación de Patente Europea 780,386 (publicada Junio 25 de 1997), todos los cuales son incorporados aquí en su totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad de inhibir MMP-1. Más preferidos, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

La dosis del Agente requerida en la composición de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad particular o afección médica (por ejemplo una enfermedad proliferativa) necesariamente variará dependiendo de por ejemplo, el hospedero tratado y la gravedad de la enfermedad tratada. La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto en tratamiento, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación efectiva está en el rango de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente alrededor de 1 hasta alrededor de 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un humano de 70 kg, esto sumaría alrededor de 0.7 a 7000 mg/día, preferentemente alrededor de 70 hasta alrededor de 2500 mg/día. En algunos casos niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos dosis aún más grandes pueden ser empleadas sin causar ningún efecto secundario nocivo, a condición de que tales dosis más grandes sean primero divididas en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. Una dosis unitaria de la composición usualmente contendrá, por ejemplo 1-500 mg de ingrediente activo, y preferentemente 5-150 mg de ingrediente activo. Preferentemente es concebida una dosis diaria en el rango de 0.03-6 mg/kg.

La invención es ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos no limitantes, donde a menos que se indique lo contrario, el "Agente" es una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra los datos de la difracción de rayos X en polvo para las composiciones que contienen cantidades variables de la forma de base libre del Agente y el Agente (es decir, sal de sulfato de hidrógeno), donde el eje x muestra los valores 2-Theta y el eje y muestra Lin (Cuentas). Los datos proporcionan una indicación del nivel de detección de la forma de base libre del Agente en una composición usando difracción de rayos X en polvo.

La Figura 2 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo para las composiciones de la presente invención después de la fabricación, donde el eje x muestra los valores 2-Theta y el eje y muestra Lin (Cuentas). Los datos demuestran que sólo el Agente (es decir, la forma de sulfato de hidrógeno) es detectable en las composiciones.

La Figura 3 muestra el espectro de SS-NMR ¹⁹F usado para determinar el límite aproximado de detección de la forma de base libre del Agente en una composición de Vitamina E TPGS usando SS-NMR ¹⁹F.

La Figura 4 muestra el espectro de SS-NMR ¹⁹F de la composición del Ejemplo 1.2. El espectro demuestra la ausencia de un nivel detectable de la forma de base libre del Agente en la composición.

La Figura 5 muestra el espectro SS-NMR ¹⁹F de la composición del Ejemplo 1.3. El espectro demuestra la ausencia de un nivel detectable de la forma de base libre del Agente en la composición.

Ejemplo 1: Preparación de las composiciones de la presente invención

Las composiciones mostradas en la Tabla 1 fueron preparadas calentando la matriz portadora a una temperatura de entre 60 a 70°C con la ayuda de un horno. La temperatura se mantuvo por aproximadamente 2 horas para asegurar que todo el material esté totalmente fundido. El Agente fue añadido gradualmente y agitado mecánicamente en la matriz portadora usando una barra de agitación magnética o un homogenizador de alta ruptura. El sistema se mantuvo a una

- temperatura suficientemente alta para mantener la mezcla en un estado fundido durante la agitación, la cual se continuó hasta que fue obtenida una mezcla visiblemente homogénea. Los tiempos de agitación varían dependiendo de la composición particular pero generalmente estuvieron en el rango de 3 a 35 minutos. La mezcla resultante fue entonces rellena en cápsulas HPMC y dejadas enfriar a temperatura ambiente. Las cápsulas fueron selladas y generalmente almacenadas bajo condiciones refrigeradas hasta su uso.

Tabla 1

Ejemplo	Agente (mg por cápsula)	Matriz portadora (mg por cápsula)
1.1	12.10 mg	Vitamina E TPGS 107.90 mg
1.2	30.25 mg	Vitamina E TPGS 119.75 mg
1.3	6.05 mg	Vitamina E TPGS 113.95 mg
1.4	60.36 mg	Vitamina E TPGS (71.06 mg) Gelucire 44/14 (71.49 mg)
1.5	30.25 mg	Vitamina E TPGS (107.78 mg) PEG 20000 (11.98 mg)
1.6	30.25 mg	Vitamina E TPGS (107.78 mg) PEG 6000 (11.98 mg)
1.7	30.25 mg	Gelucire 44/14 119.75 mg

Ejemplo 2: Estabilidad de las composiciones de la presente invención por difracción de rayos X en polvo (XRPD)

- 10 Una indicación de la estabilidad del Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno) en una formulación puede ser proporcionada por XRPD. Esta técnica es capaz de detectar simultáneamente la forma de base libre cristalina del Agente y la forma de sal de sulfato de hidrógeno cristalina del Agente en la composición. Muestras de las composiciones se montaron en soportes de láminas de silicona y fueron analizadas usando el difractómetro de rayos X D5000 de Siemens. Las muestras fueron expuestas durante 4 segundos por 0.02° θ sobre el rango de 2° a 40° 2θ en
- 15 barrido continuo, modo theta-theta.

- El límite aproximado de detección de la forma de base libre cristalina del Agente en la composición de la invención fue determinado preparando formulaciones con cantidades relativas diversas de la forma de base libre cristalina del Agente al Agente cristalino (es decir, la forma de sal de sulfato de hidrógeno) y estas composiciones fueron analizadas por XRPD. La Figura 1 muestra que la forma de base libre del Agente fue detectable a un nivel de 2.5% p/p de base libre en
- 20 una composición basada en Vitamina E TPGS la cual también nominalmente contenía 21.2 % p/p del Agente.

Los patrones de XRPD fueron obtenidos para cada una de las composiciones descritas en los Ejemplos 1.1, 1.2 y 1.3 inmediatamente después de su fabricación. Estos patrones (mostrados en la Figura 2) demuestran sólo la presencia del Agente (es decir, la forma de sulfato de hidrógeno).

Ejemplo 3: Estabilidad de las composiciones de la presente invención por Espectroscopía NMR en Estado Sólido

- Una indicación de la estabilidad del Agente en las composiciones de la invención puede ser proporcionada usando la Espectroscopía NMR de ^{19}F en Estado Sólido (^{19}F SS-NMR). Esta técnica es capaz de detectar tanto la forma de base libre cristalina del Agente y la forma cristalina del Agente (es decir, la forma de sal de sulfato de hidrógeno) en la composición. La forma de base libre del Agente y el Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno) dan picos de flúor distintos y característicos en el espectro. Estos picos pueden ser integrados de una manera normal por señales NMR y la relación de los picos es proporcional a la relación de las dos formas en estado sólido presentes, es decir, la forma de base libre del Agente y el Agente (es decir, la forma de sulfato de hidrógeno). El análisis de las composiciones fue
- 30 llevado a cabo colocando el material de muestra en un rotor de 4 mm MAS (Magic Angle Spinning). El espectro ^{19}F NMR [376 MHz] con un pulso compuesto desacoplado ^1H [TPPM 15] fue registrado en el espectrómetro Avance 400
- 35 usando la sonda 4mm HFX (Bruker Biospin). Todas las muestras fueron centrifugadas a 12 kHz usando el programa de pulso "aringdec" (anti-aro con desacoplamiento). Debe notarse que las fuerzas de fricción asociadas con la técnica de centrifugación con ángulo mágico pueden resultar en el calentamiento de la muestra, hasta aproximadamente 10°C – 20°C por encima de la temperatura ambiente.

- El límite aproximado de detección de la forma de base libre cristalina del Agente en la composición de la invención fue determinado preparando formulaciones con cantidades relativas diversas de la forma de base libre cristalina del Agente y la forma cristalina del Agente (es decir, la forma de sal de sulfato de hidrógeno). Estas formulaciones fueron analizadas entonces por ^{19}F SS-NMR. El espectro NMR representado en la Figura 3 muestra que la forma de base libre

del Agente fue detectable a un nivel de 1% p/p de base libre en una composición basada en Vitamina E TPGS que también contiene 28.9% p/p del Agente (es decir, sal de sulfato de hidrógeno).

- Las formulaciones descritas en los Ejemplos 1.2 y 1.3 fueron ensayadas por ^{19}F SS-NMR después de la fabricación y no se encontró evidencia de la presencia de la forma de base libre del Agente, véanse la Figura 4 y la Figura 5. Se observó algún calentamiento de la muestra en el análisis de estas muestras, lo cual puede conducir a la aparición de un pico isotrópico a -129.5 ppm. Sin desear estar unidos a ninguna teoría en particular, el pico puede ser atribuido a la presencia de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida disuelto en Vitamina E TPGS, el cual se funde con el calentamiento de la muestra.

Ejemplo 4: Estabilidad de las composiciones al almacenamiento

- Los estudios de la estabilidad de las composiciones descritas en los Ejemplos 1.2 y 1.3 por hasta 12 meses mostraron que las mismas son estables a temperaturas elevadas y alta humedad mientras están cerradas en frascos blancos de alta densidad de polietileno (HDPE) (inducción sellada y conteniendo desecante). No se observaron cambios significativos en los datos de estabilidad para las composiciones de los Ejemplos 1.2 y 1.3 después de 12 meses de almacenamiento en los frascos HDPE a 25°C/60% Humedad Relativa (RH) y 30°C/65% RH, véanse datos en Tabla 1 y Tabla 2

Tabla 1 Composición del Ejemplo 1.3 almacenada en frascos HDPE sellados por inducción conteniendo desecante a 25°C/60% RH y 30°C/65% RH

Prueba	Inicial	12 meses 25°C/60% RH	12 meses 30°C/65% RH
Descripción	Cápsulas anilladas planas, blancas,	Sin cambio	Sin cambio
Contenido del fármaco ^a	4.9	4.8	4.8
Total de impurezas orgánicas ^b por HPLC (% área)	0.64 (4)	0.68 (4)	0.67 (5)
Disolución	En conformidad con USP	En conformidad con USP	En conformidad con USP
Media a los 45 minutos (%)	107	96	99
RSD a los 45 minutos (%)	3.6	4.0	2.4
Contenido en agua (% p/p)	1.2	0.4	0.4
Identidad polimórfica por XRPD	Forma de base libre del Agente no detectada	Forma de base libre del Agente no detectada	Forma de base libre del Agente no detectada

- ^a Expresado como mg de Base Libre equivalente. Analizado usando cromatografía líquida de gradiente de fase reversa con detección UV, usando YMC-Pack ODS-AQ, 3 μm , columna 150 x 4.6 mm (id), diluyente de muestra 10% TH, 90% Metanol. Fase Móvil A: 0.01% HFBA / 1% IPA / Agua (v/v/v), Fase Móvil B: 0.01% HFBA / 1% IPA / ACN (v/v/v). Gradiente: 0 min = 30%B, 7.5min = 30%B, 10.5min = 36%B, 16.5min = 36%B, 30.5min = 90%B, 33min = 90%B, 34min = 30%B, 40min = 30%B. Parámetros HPLC: Velocidad de flujo = 1.2ml/min, Temperatura de Columna = 40°C, Longitud de Onda = 258nm, Volumen de Inyección = 10 μl .

- ^b Impurezas orgánicas totales incluyen impurezas orgánicas a ≥ 0.05 . Los números entre paréntesis se refieren al número impurezas orgánicas detectadas a $\geq 0.05\%$.

Tabla 2 Composición del ejemplo 1.2 almacenada en frascos HDPE sellados por inducción conteniendo desecante a 25°C/60% RH y 30°C/65% RH

Prueba	Inicial	12 meses 25°C/60% RH	12 meses 30°C/65% RH
Descripción	Cápsulas anilladas planas, blancas,	Sin cambio	Sin cambio
Contenido del fármaco ^a	24.7	24.5	24.6
Total de impurezas orgánicas ^b por HPLC (% área)	0.66 (4)	0.74 (6)	0.72 (6)
Disolución	En conformidad con USP	En conformidad con USP	En conformidad con USP
Media a los 45 minutos (%)	103	97	98
RSD a los 45 minutos	2.1	3.6	4.9

(%)			
Contenido en agua (%)	1.0	0.3	0.3
p/p)			
Identidad polimórfica por XRPD	Forma de base libre del Agente no detectada	Forma de base libre del Agente no detectada	Forma de base libre del Agente no detectada
^a	Expresado como mg de Base Libre equivalente. Analizado usando cromatografía líquida de gradiente de fase reversa con detección UV, usando YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, columna 150 x 4.6 mm (id), Diluyente de muestra 10% TH, 90% Metanol. Fase Móvil A: 0.01% HFBA / 1% IPA / Agua (v/v/v), Fase Móvil B: 0.01% HFBA / 1% IPA / ACN (v/v/v). Gradiente: 0 min = 30%B, 7.5min = 30%B, 10.5min = 36%B, 16.5min = 36%B, 30.5min = 90%B, 33min = 90%B, 34min = 30%B, 40min = 30%B. Parámetros HPLC: Velocidad de flujo = 1.2ml/min, Temperatura de Columna = 40°C, Longitud de Onda = 258nm, Volumen de Inyección = 10µl.		
^b	Impurezas orgánicas totales incluyen impurezas orgánicas a ≥0.05. Los números entre paréntesis se refieren al número impurezas orgánicas detectadas a ≥0.05%.		

Ejemplo 5. Disolución de las composiciones de la presente invención

- 10 Un método de disolución *in vitro* fue desarrollado para probar el desempeño de las formulaciones contenidas en cápsulas HPMC. Se llevó a cabo una disolución en duplicado o triplicado en las formulaciones relacionadas debajo en la Tabla 3.

- La disolución de las cápsulas es realizada de acuerdo al procedimiento general del United States Pharmacopoeia Apparatus II (paleta). Las muestras del medio de disolución son retiradas en varios puntos de tiempo después de la adición de la cápsula y la concentración de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es cuantificada por comparación de su área del pico de respuesta HPLC con aquella de una solución estándar preparada a un nivel equivalente de 100% de liberación del compuesto. El método usa vasijas de disolución de vaso de pico de cristal claro y Sumergidores de Cápsula en Espiral de Acero Inoxidable son usados para sujetar las cápsulas. 900ml de una solución de tampón fosfato 735 mOsmol/L pH 2.0 es usada a 27°C y una velocidad de paleta de 100rpm es usada.

Tabla 3 Resultados de disolución

Formulación de	Disolución a los 50 minutos (%)	Formulación de	Disolución a los 50 minutos (%)
Ejemplo 1.1	100	Comparador 1 (2% p/p Base Libre, 21.9% p/p Agente(es decir, sal de sulfato de hidrógeno))	73 (45 min)
Ejemplo 1.2	99	Comparador 2 (5% p/p Base Libre, 18.2% p/p Agente(es decir, sal de sulfato de hidrógeno))	56 (40 min)
Ejemplo 1.3 (lote 1)	99	Comparador 3 (20% p/p Base Libre)	41
Ejemplo 1.3 (lote 2)	95		
Ejemplo 1.5	96		
Ejemplo 1.6	101		
Ejemplo 1.7	95		

Además de las composiciones descritas en los Ejemplos 1.1–1.3 y 1.5–1.7, se fabricaron algunas otras formulaciones comparadoras usando mezclas del Agente de base libre cristalino y Agente cristalino (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno). La mezcla de las dos formas fue dispersada en Vitamina E TPGS de acuerdo a los métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1 y rellena en cápsulas HPMC.

- 25 Los datos de disolución para las formulaciones comparadoras muestran que la disolución disminuye mientras la cantidad de forma de base libre del agente en la composición se incrementa. Un descenso del 17% en la disolución a los 50 minutos es observado para una formulación que contiene 2 %p/p de forma de Base Libre del Agente. Los datos generados analizando las formulaciones comparadoras que contienen base libre muestran que el método de disolución proporciona una indicación del nivel de la forma de base libre del Agente presente en las composiciones. Los resultados de disolución de las composiciones descritas en los Ejemplos 1.1–1.3 y 1.5–1.7 muestran que una disolución de 95% o mayor es alcanzada indicando que el compuesto está substancialmente presente en su forma de sal de sulfato de hidrógeno (es decir, como el Agente).

Ejemplo 6: Preparación de composiciones adicionales de la presente invención

- 35 Las composiciones mostradas en la Tabla 4 fueron preparadas por calentamiento de la matriz portadora en un horno fijado a 70°C al menos durante una hora. El Agente fue entonces añadido gradualmente y agitado mecánicamente en la

- matriz portadora usando una barra de agitación magnética o un homogenizador de alta ruptura. El sistema se mantuvo a una temperatura suficientemente alta para mantener la mezcla en un estado fundido durante la agitación. La agitación se continuó hasta que fue obtenida una mezcla visiblemente homogénea. El tiempo tomado para lograr esto varía dependiendo de la composición particular pero fue de al menos 10 minutos y pudo haber sido de hasta 60 minutos. El sistema oscila en un peso total de 3.75 g a 75 g (como se indica en la Tabla 4). La mezcla resultante fue rellena en cápsulas HPMC y dejadas enfriar y solidificar a temperatura ambiente. Las cápsulas fueron selladas y almacenadas ya sea a temperatura ambiente o bajo condiciones refrigeradas hasta su uso.

Tabla 4

Ejemplo	Agente (mg por cápsula)	Matriz portadora (mg por cápsula)	Peso total del lote preparado (g)
6.1	30.25 mg	Vitamina E TPGS (89.75 mg) Tween 80 (30.00 mg)	3.75
6.2	30.25 mg	Vitamina E TPGS (89.75 mg) Cremophor EL (30.00 mg)	3.75
6.3	30.25 mg	Vitamina E TPGS (89.75 mg) Pluronic F-68 (30.00 mg)	3.75
6.4	30.25 mg	Vitamina E TPGS (89.75 mg) PEG 1000 (30.00 mg)	3.75
6.5	30.25 mg	Vitamina E TPGS (97.25 mg) PEG 1000 (22.50 mg)	3.75
6.6	30.25 mg	Vitamina E TPGS (104.75 mg) PEG 1000 (15.00 mg)	3.75
6.7	30.25 mg	Vitamina E TPGS (112.25 mg) PEG 1000 (7.50 mg)	3.75
6.8	30.25 mg (API lote 1)	Vitamina E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.9	30.25 mg (API lote 2)	Vitamina E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.10	30.25 mg (API lote 3)	Vitamina E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.11	30.25 mg	Vitamina E TPGS (269.75 mg)	7.5
6.12	30.25 mg	Vitamina E TPGS (119.75 mg)	75
6.13	15.12 mg	Vitamina E TPGS (134.88 mg)	75
6.14	60.5 mg	Vitamina E TPGS (239.5 mg)	15
6.15	90.75 mg	Vitamina E TPGS (359.25 mg)	15

10 Ejemplo 7: Disolución de las composiciones en medio de disolución pH 6.5

- Un método de disolución *in vitro* que emplea un medio de disolución pH 6.5 fue usado para probar el desempeño de las composiciones contenidas dentro de las cápsulas HPMC. El método de disolución pH 6.5 proporcionado mejoró la discriminación de la presencia de la forma de base libre del Agente en las composiciones cuando es comparado con el método de disolución descrito en el Ejemplo 5. Se llevó a cabo una disolución en duplicado o triplicado en las formulaciones relacionadas en la Tabla 4 y también en la formulación del Ejemplo 1.7.

- La disolución de las cápsulas fue realizada de acuerdo al procedimiento general del United States Pharmacopoeia Apparatus II (paleta). Las muestras del medio de disolución son retiradas en varios puntos de tiempo después de la adición de la cápsula y la concentración del 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es cuantificada por comparación de su área del pico de respuesta HPLC con aquella de una solución estándar preparada a un nivel equivalente de 100% de liberación del compuesto. El método usa vasijas de disolución de vaso de pico de cristal claro y Sumergidores de Cápsula en Espiral de Acero Inoxidable son usados para sujetar las cápsulas. 1000ml de un medio de disolución pH 6.5 a 37°C son usados y una velocidad de paleta de 50 rpm es usada.

- El medio de disolución pH 6.5 es preparado por adición de 1.74 g de bolitas de hidróxido de sodio, 19.77 g de dihidrógenofosfato de sodio hidratado (ó 17.19 g de dihidrógenofosfato de sodio anhidro) y 30.93 g de cloruro de sodio para 5 litros de agua desionizada. El pH es entonces ajustado a 6.5 con ácido clorhídrico 1M o hidróxido de sodio 1M.

- Además de las composiciones descritas en la Tabla 4, se fabricaron algunas formulaciones comparadoras adicionales usando mezclas de base libre cristalina del Agente y Agente cristalino (es decir, la forma de sal de sulfato de hidrógeno). La mezcla de las dos formas fue dispersada en Vitamina E TPGS de acuerdo a los métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 6 y rellena en las cápsulas HPMC. Las composiciones específicas de las formulaciones comparadoras se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 Composiciones comparadoras

Ejemplo	Agente, forma de base libre/mg (% p/p)	Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno)/mg (% p/p)	Matriz portadora (mg)
C1	0.605 mg (0.4% p/p)	29.645 mg (19.76% p/p)	Vitamina E TPGS (119.75 mg)
C2	0.15 mg (0.1% p/p)	30.09 mg (20.06% p/p)	Vitamina E TPGS (119.76 mg)
C3	0.075 mg (0.05% p/p)	30.165 mg (20.11% p/p)	Vitamina E TPGS (119.76 mg)
C4	0.03 mg (0.02% p/p)	30.21 mg (20.14% p/p)	Vitamina E TPGS (119.76 mg)

Los datos de disolución para las formulaciones comparadoras (Tabla 6) muestran que la disolución disminuye mientras la cantidad de la forma de base libre del agente aumenta. Un descenso del 90% en la disolución a los 60 minutos es observado para una formulación que contiene 0.4% p/p de forma de base libre del Agente. Además, la presencia de 0.2% p/p de base libre del agente provocó un descenso de un 13% en la disolución a los 60 minutos. Los datos generados analizando las formulaciones comparadoras que contienen base libre muestran que el método de disolución pH 6.5 proporciona una buena indicación del nivel de la forma de base libre del Agente presente en las composiciones.

Tabla 6 Resultados de disolución para las composiciones comparadoras en medio de disolución pH 6.5

Formulación de	Disolución a los 60 minutos (%)
C1	10
C2	43
C3	78
C4	87

10

Los resultados de disolución descritos en el Ejemplo 6 y también para la formulación del Ejemplo 1.7 se muestran en la Tabla 7. Una disolución mayor del 96% a los 60 minutos es lograda para todas las formulaciones, indicando que el Agente está substancialmente presente en su forma de sal de sulfato de hidrógeno en estas composiciones.

Tabla 7 Resultados de disolución en medio de disolución pH 6.5

Formulación del Ejemplo	Disolución a los 60 minutos (%)	Formulación de	Disolución a los 60 minutos (%)
1.7	99	6.8	101
6.1	98	6.9	101
6.2	98	6.10	100
6.3	96	6.11	98
6.4	97	6.12	99
6.5	102	6.13	99
6.6	100	6.14	97
6.7	101	6.15	97

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida, y una matriz portadora, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables
5 seleccionados de los siguientes grupos:
 - (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
 - (b) glicéridos poliglicolizados; y
 - (c) polietileno glicoles (PEG);
 y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la matriz portadora.
10
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o ambos de los grupos siguientes:
 - a. succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000; y
 - b. glicéridos poliglicolizados.
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 o Lauril Macrogol-32 Glicéridos.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 o Lauril Macrogol-32 Glicéridos y donde el Lauril Macrogol-32 Glicéridos está presente en una cantidad para formar aproximadamente 30-55% por peso del componente de la matriz portadora de la
20 composición.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, donde el succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 está presente en una cantidad para formar aproximadamente de 65 a 95% por peso de la composición.
- 25 7. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde más del 90% por peso de la cantidad total de sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida presente en la composición es dispersada dentro de la matriz portadora.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición
30 contiene entre 5 a 30% por peso de la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada en forma de partículas finamente divididas que están distribuidas a través de toda la fase que comprende la matriz portadora.
35
11. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende:
 - (i) de 15 a 25 partes de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y
40
 - (ii) de 75 a 85 partes de Vitamina E TPGS;
 donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;
 y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o
45 sólida a temperatura ambiente.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende:

(i) de 18 a 22 partes de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y

(ii) de 78 a 82 partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100;

5 y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende:

10 (i) 19-21 partes de sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y

(ii) 79-81 partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100; y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

15 14. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la composición contiene 30.25 +/- 2 mg de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.

20 15. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la composición contiene 12.1 +/- 2 mg de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida

16. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la composición es una composición de cápsula oral.

17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

25 a. Mezclar y derretir los componentes de la matriz portadora;

b. Mezclar el Agente dentro de la matriz portadora para obtener una mezcla homogénea; y

c. Rellenar el producto del paso (b) dentro de una cápsula y dejar enfriar la mezcla para formar un líquido viscoso, masa sólida o semisólida dentro de la cápsula.

30 18. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como medicamento en el tratamiento de una afección tratable con la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento en el tratamiento de cáncer.

35 20. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento en el tratamiento de melanoma maligno, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovárico, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento en el tratamiento de cáncer de pulmón.

40 22. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento en el tratamiento de cáncer de tiroides.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento en el tratamiento de melanoma maligno.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en combinación con taxotere.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en combinación con un agente alquilante.

XRPD data for Vitamin E TPGS compositions containing varying amounts of the free base form of the Agent and the Agent (i.e.

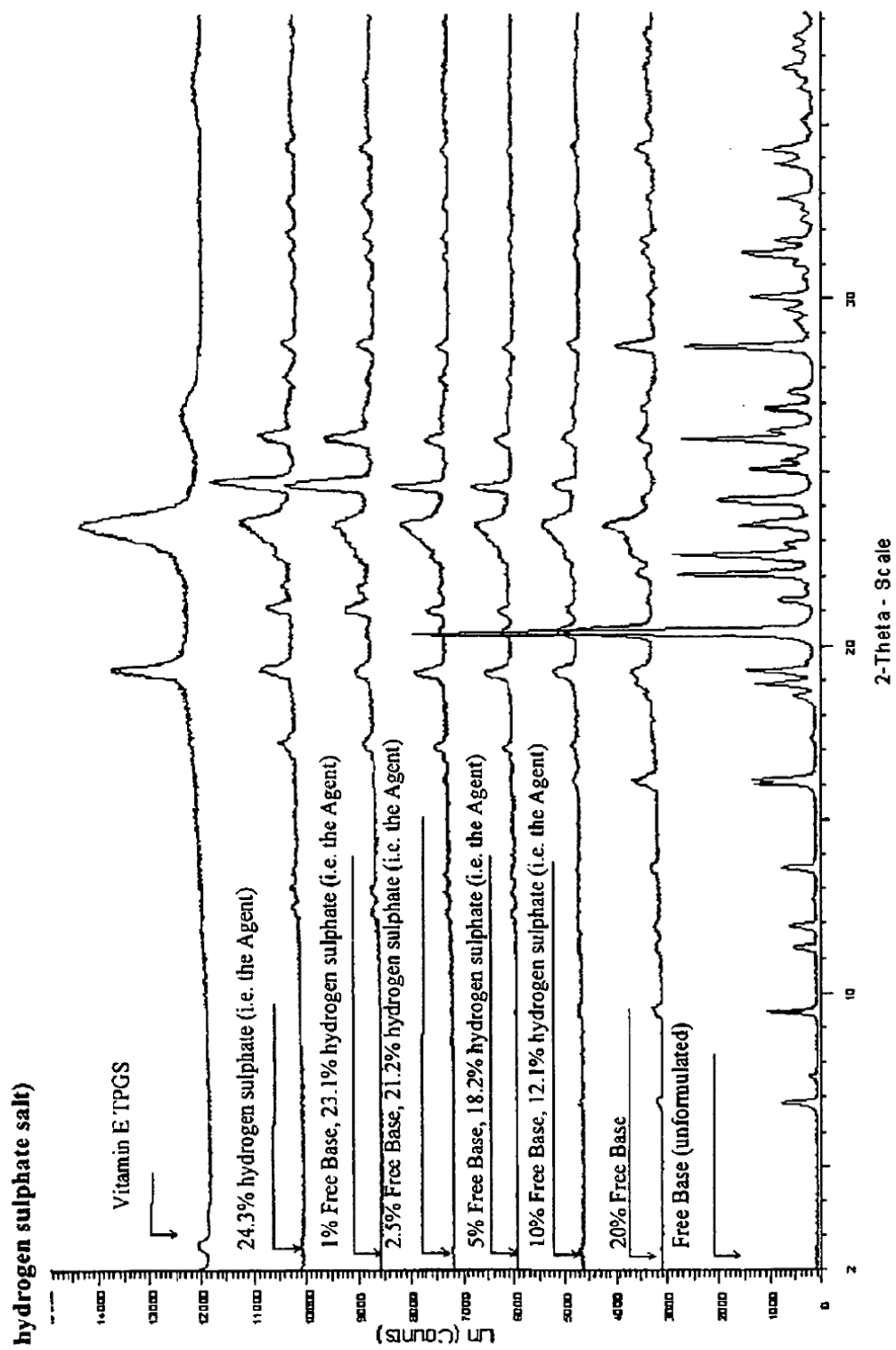
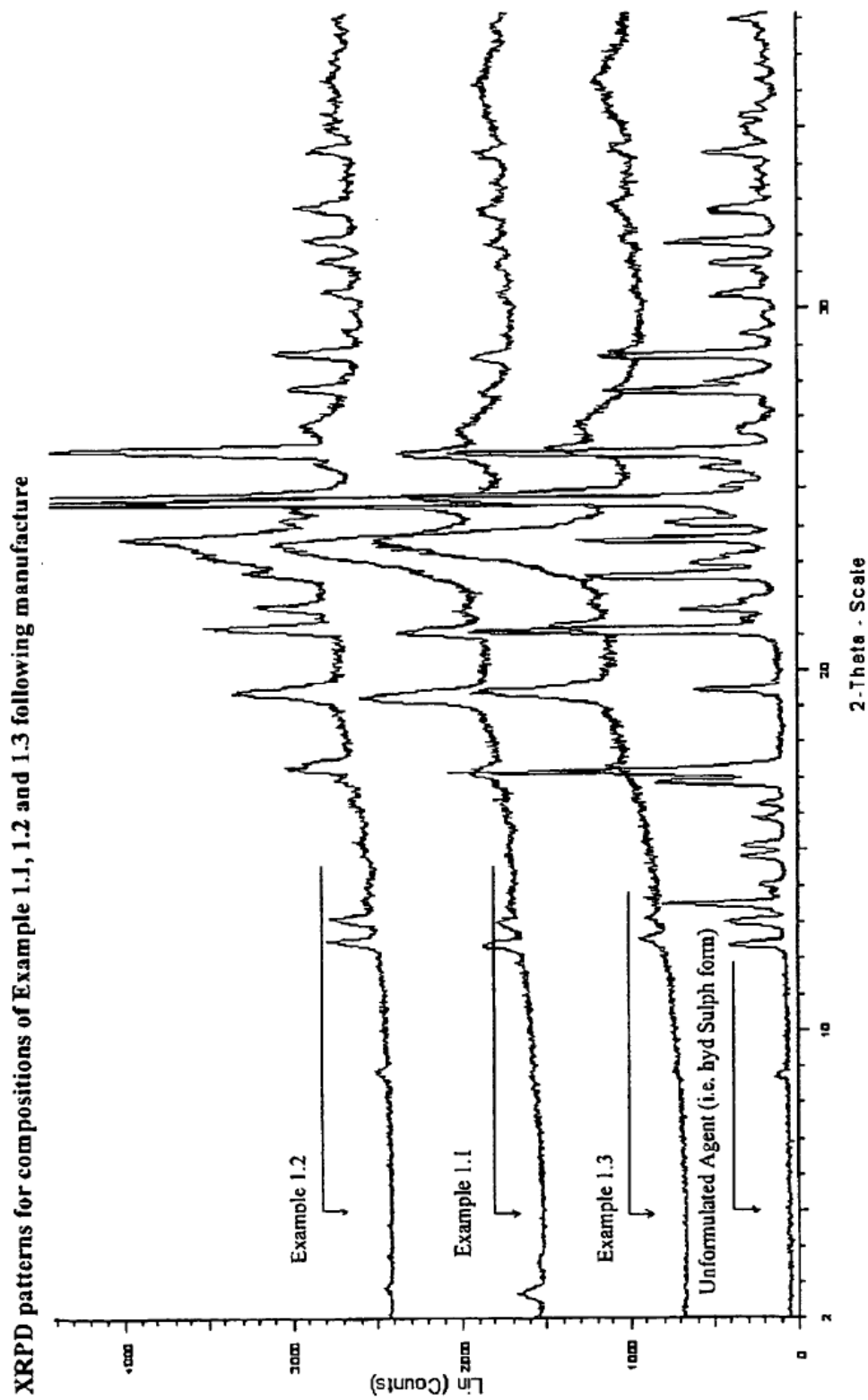


Figure 1

**Figure 2**

Limit of detection of free-base form of the Agent in a Vitamin E TPGS composition by ^{19}F SS-NMR spectra

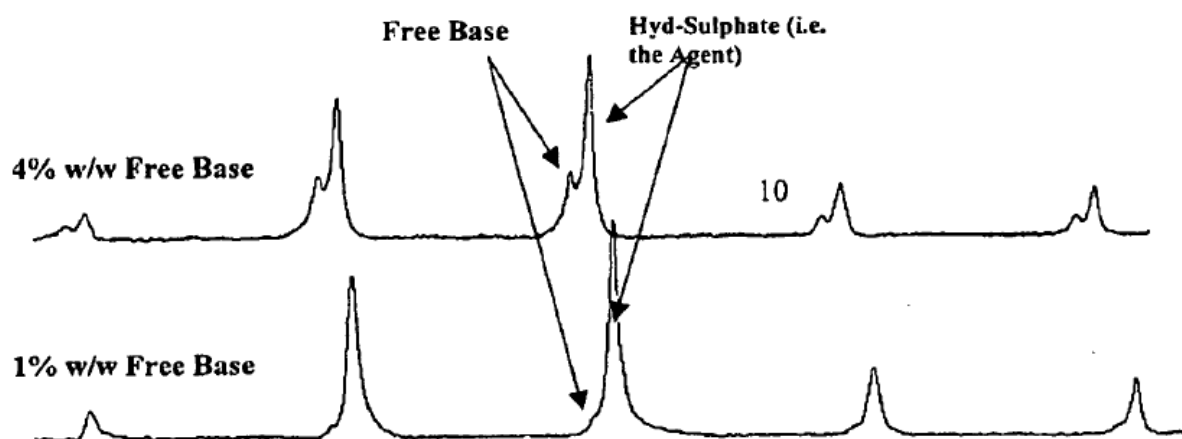
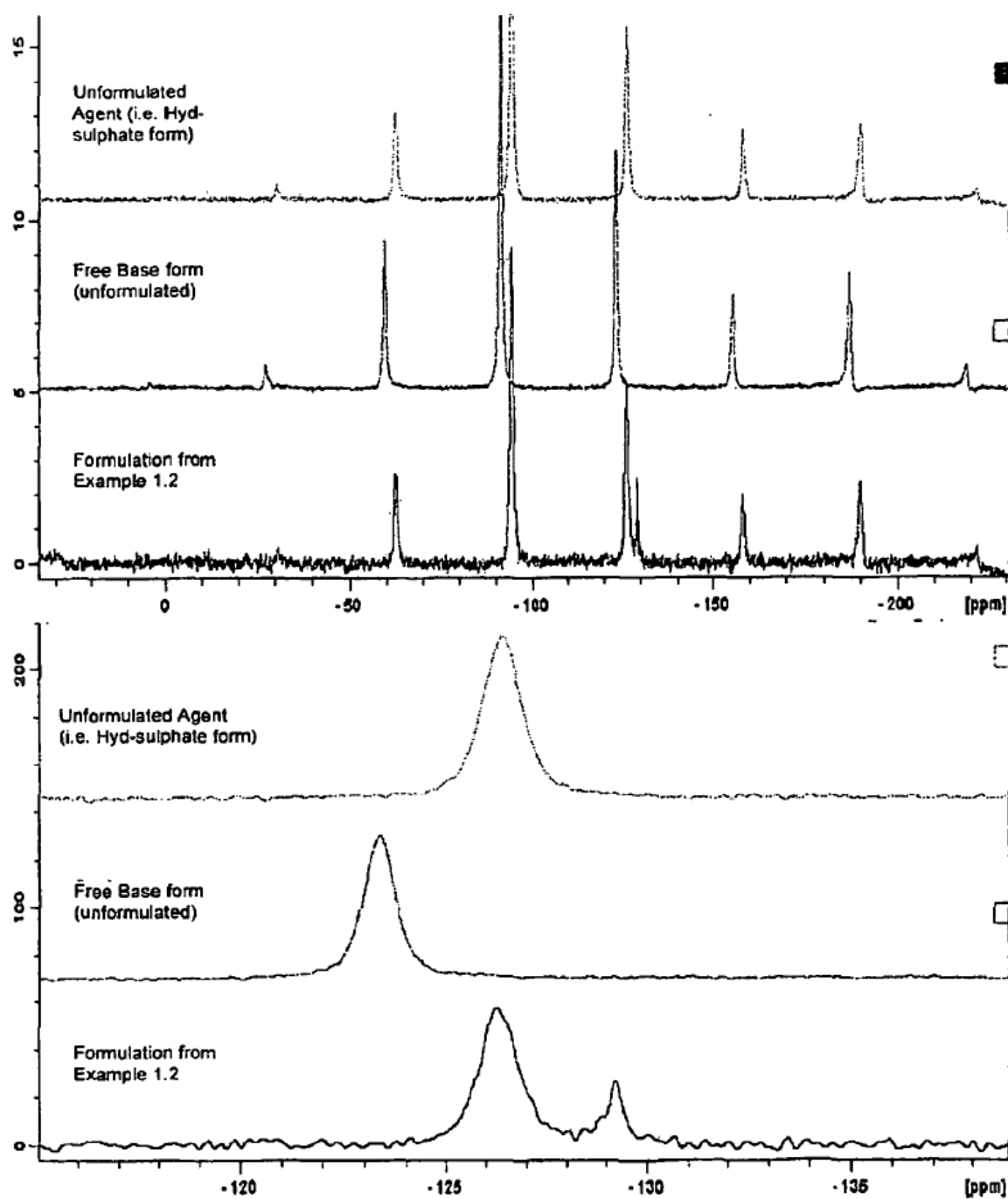
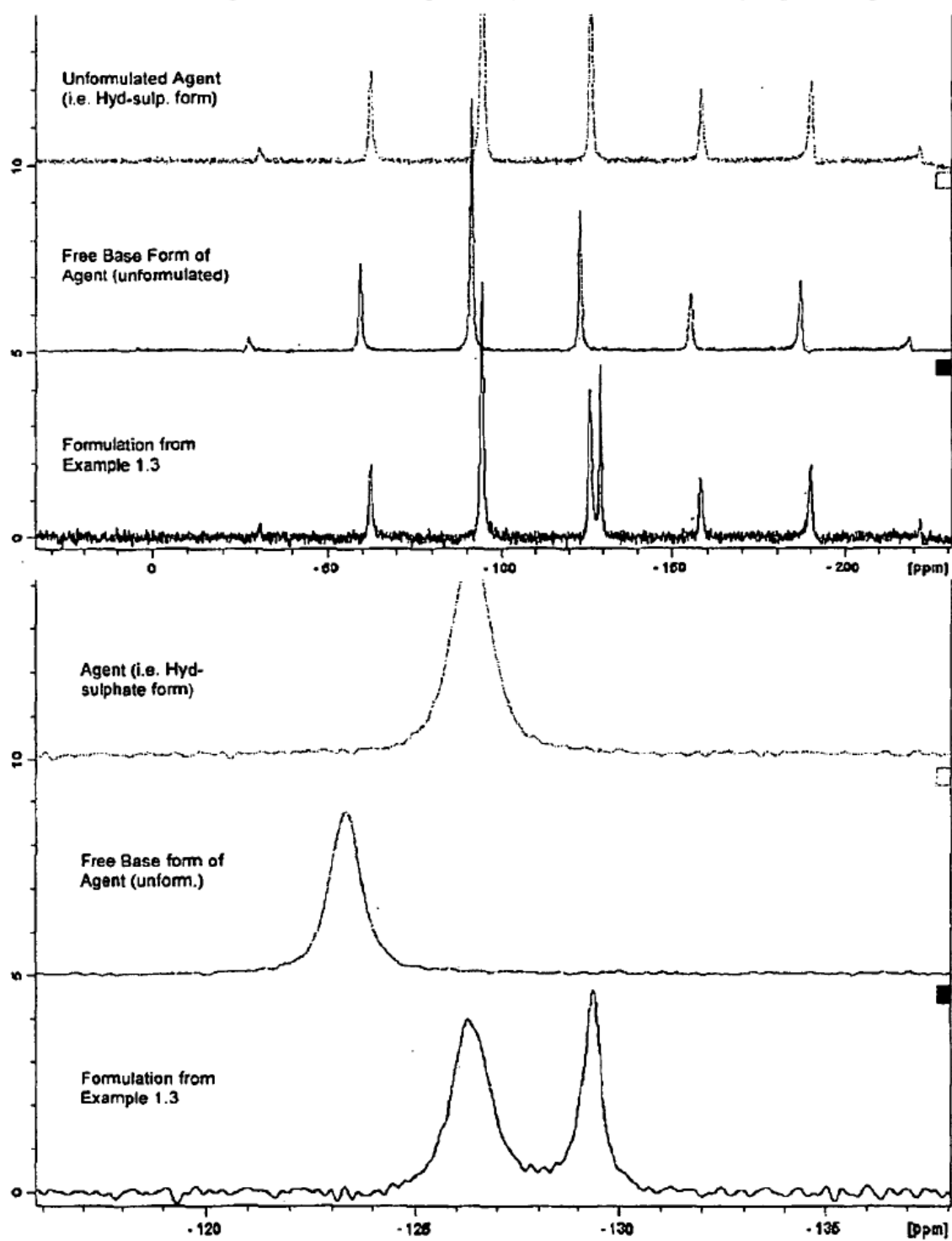


Figure 3

^{19}F SS-NMR of the composition of Example 1.2 (full scale and isotropic peak region)**Figure 4**

^{19}F SS-NMR of composition of Example 1.3 (full scale and isotropic peak region)**Figure 5**